

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA BRONKOALVEOLAR LAVAJ
SIVISINDA VE SERUMDA ÖLÇÜLEN NEOPTERİN DEĞERİNİN
TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİNİN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖMER KARAŞAHİN

ANKARA
ŞUBAT 2015

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA BRONKOALVEOLAR LAVAJ
SIVISINDA VE SERUMDA ÖLÇÜLEN NEOPTERİN DEĞERİNİN
TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİNİN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖMER KARAŞAHİN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KENAN HİZEL

ANKARA
ŞUBAT 2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO DİZİNİ	III
ŞEKİL DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	IV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.SEPSİS	4
2.1.1.TANIMLAR	5
2.1.2. EPİDEMİYOJİ	6
2.1.3. ETİYOLOJİ	8
2.1.4. PATOGENEZ	10
2.1.5.TANI	25
2.1.6.TEDAVİ	32
2.2.NEOPTERİN	41
2.2.1. NT Tarihçesi	41
2.2.2. NT Biyosentezi	43
2.2.3.NT' nin Klinik Önemi	45
2.2.4. NT'nin Fizyolojik Rolü	47
2.2.5.Bakteriyel Enfeksiyonlar	48
2.2.6.Viral Enfeksiyonlar	49
2.2.7. Paraziter Enfeksiyonlar	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Araştırmanın Kapsamı	51
3.2. Araştırmanın Tipi	51
3.3. Hasta Seçimi	51
3.4. Örnek Toplama Yöntemleri	51
3.5 NT ölçümü	52
3.5.1.NT analizi	52
3.5.2 NT ELISA kit içinde bulunan malzemeler	53
3.5.3.Testin çalışma prensibi	54
3.5.4.Serum NT düzeylerinin ELISA yöntemi ile manuel olarak çalışılması	55
3.6. Vaka tanımları	56
3.7 Çalışmada kullanılan skarlama sistemleri	58

3.7.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Hastalık Değerlendirilmesi II (APACHE-II)	58
3.7.2. Charlson komorbidite indeksi (CCI)	61
3.7.3. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)	62
3.8. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri	63
3.8.1. Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri	63
3.8.2. Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri	64
3.9. Araştırma Verilerinin Düzenlenmesi ve Analizi	64
4. BULGULAR	66
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	66
4.2. Enfeksiyon Odakları ve Mikroorganizmaların Dağılımı	68
4.3. Sepsis Olma Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması	70
4.4. Sepsis Ağırlığına Göre APACHE-II Skoru ile Biyobelirteçlerin Dağılımı ve İlişkisi	72
4.5. Biyobelirteçlerin, Kendi Aralarında ve Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS) ile APACHE-II Skoru Arasındaki İlişkisi	75
4.6. APACHE-II Skoru ve Biyobelirteçlerin Sepsis Tanısındaki Değerleri	77
4.7. Biyobelirteçlerin Kombinasyonunun Sepsis Tanısındaki Değeri	84
4.8. Mortalite Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması	87
4.9. NT ve PCT'nin Prognostik Güçlerinin Karşılaştırılması	90
4.10. Serum NT ve PCT Ardışık Takibinin Prognostik Değeri	92
5. TARTIŞMA	97
6. SONUÇLAR	125
7. KAYNAKLAR	127
8. ÖZET	135
8. SUMMARY	138

TABLO DİZİNİ

Şekil tablosu ögesi bulunamadı.

Tablo 1.	Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansında yapılmış sepsis tanı kriterleri	25
Tablo 2.	Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansında yapılmış doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu kriterleri	27
Tablo 3.	Akut Fizyolojik Skor	60
Tablo 4.	Yaş Skoru	61
Tablo 5.	Charlson komorbidite indeksi	63
Tablo 6.	Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru	63
Tablo 7.	Hastaların cinsiyet ve altta yatan hastalıklarının dağılımı	68
Tablo 8.	Hastaların yaş, risk faktörleri ve skarlama sistemlerinin dağılımları	69
Tablo 9.	Her hasta vizitinde saptanan biyobelirteçlerinin dağılımı	69
Tablo 10.	Sepsise neden olan enfeksiyon odakları	70
Tablo 11.	Kültürlerde üreyen etkenler ve saptanma sayıları	70
Tablo 12.	Hastaların yaş, risk faktörleri ve skarlama sistemlerine göre sepsis olma durumunun dağılımı	71
Tablo 13.	Hastaların cinsiyet ve altta yatan hastalıklara göre sepsis olma durumunun dağılımı	72
Tablo 14.	Her hasta vizitinde saptanan biyobelirteçlere göre sepsis olma durumunun dağılımı	73
Tablo 15.	Her hasta vizitinde sepsis, ağır sepsis ve septik şokta biyobelirteç değerlerinin dağılımı	74
Tablo 16.	Sepsis ağırlık durumu ile APACHE-II skoru ve biyobelirteçlerin korelasyonu	75
Tablo 17.	Sepsisli hastalarda enfeksiyon odağı VİP olan hastaların klinik pulmoner enfeksiyon skoru ile biyobelirteçlerin korelasyonu	76
Tablo 18.	APACHE-II skoru ile biyobelirteçlerin korelasyonu	77
Tablo 19.	Birinci serum NT değerleri ile biyobelirteçlerin korelasyonu	78
Tablo 20.	APACHE-II skoru ve biyobelirteçlerin sepsis tanısındaki güçleri	79
Tablo 21.	APACHE-II skoru ve biyobelirteçlerin sepsis tanısında belirlenen kesme noktaları	82
Tablo 22.	Sepsiste biyobelirteçleri içeren lojistik regresyon modeli	86
Tablo 23.	Hastaların yaş, risk faktörleri ve skarlama sistemlerinin mortalite durumuna göre dağılımı	88
Tablo 24.	Hastaların cinsiyet ve altta yatan hastalıklarının mortalite durumuna göre dağılımı	89
Tablo 25.	Hastaların 2. ve 8. gün biyobelirteçlerin değerlerinin mortalite	90

	durumuna göre dağılımı	
Tablo 26.	Mortalite için anlamı olan biyobelirteçlerin prognostik güçleri	91
Tablo 27.	Biyobelirteçlerin mortalite için belirlenen kesme noktaları	93
Tablo 28.	Serumdaki iki NT ölçümü arasındaki değişimin mortalite durumuna göre dağılımı	93
Tablo 29.	Serumdaki iki PCT ölçümü arasındaki değişimin mortalite durumuna göre dağılımı	94
Tablo 30.	Mortalite için istatistiksel anlamlı yüksek saptanan; laboratuvar belirteçleri, risk faktörü ve skorlama sistemini içeren lojistik regresyon modeli	95
Tablo 31.	Bazı değişkenlere göre hastaların ortanca sağkalım süreleri	95
Tablo 32.	Ortalama sağkalım süresine etki eden risk faktörleri için oluşturulan Cox regresyon modeli	97

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.	Neopterinin açık formülü	42
Şekil 2.	Neopterinin sentez basamakları	43
Şekil 3.	IFN- γ , TNF- α uyarımı ile makrofajlardan neopterin salınımı	45
Şekil 4-1.	Biyobelirteçlerin sepsis durumundaki güçleri	79
Şekil 4-2.	Biyobelirteçlerin sepsis olmama durumundaki güçleri	80
Şekil 5.	BAL NT 6,52 nmol/L; serum NT 10,28 nmol/L; CRP 67,00 mg/L; PCT 0,42 ng/ml kesme noktaları için test sonrası olasılığın Fagan nomogramı ile gösterilmesi	83
Şekil 6.	Albumin 2,60 mg/dl; PLT 142.000 103/mm ³ ; INR 1,29; Kreatinin 1,08 g/dl kesme noktaları için test sonrası olasılığın Fagan nomogramı ile gösterilmesi	84
Şekil 7.	Biyobelirteçlerin kombinasyonunun sepsis olma durumundaki güçleri	87
Şekil 8.	Bazı biyobelirteçlerin prognostik güçleri	92

KISALTMALAR

SIRS:	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu – Systemic Inflammatory Response Syndrome
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
SOAP:	Akut hastalarda sepsis varlığı - Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients
NT:	Neopterin
IFN- γ :	İnterferon – gamma
BAL:	Bronkoalveolar lavaj
CRP:	C-reaktif protein
PCT:	Prokalsitonin
ACCP:	Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji - American College of Chest Physicians
SCCM:	Yoğun Bakım Dernekleri - Society of Critical Care Medicine
PRRs:	Patern Tanıma Reseptörleri - Pattern Recognition Receptors
PAMPs:	Patojen-Bağımlı Moleküler Yapılarını - Pathogen-Associated Molecular Patterns
TLRs:	Toll-like reseptör
NRL:	Nükleozid oligomerizasyon reseptör
CLR:	C-tip lektin reseptör
RLR:	Retinoik-asit indüklenabilir gen 1 benzeri reseptör
LPS:	Lipopolisakkarid
NF-kb:	Sitoplazmik nükleer faktör-kb
NO:	Nitrik oksit
PMNL:	Polimorfonükleer lökositler
TNF- α :	Tümör nekrozis faktör – alfa
IL:	İnterlökin
TNP:	Tek nükleotid poliformizmi
NOS:	Nitrik oksit sentetaz
ATP:	Adenozin trifosfat
BK:	Beyazküre
SKB:	Sistolik kan basıncı
OAB:	Ortalama arteriyel basınç
PLT:	Trombosit
INR:	Uluslararası normalleştirilmiş oran
SVB:	Santral ven basıncı
ARDS:	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
PEEP:	Pozitif end-ekspiratuar basınç
GTP:	Guanozin trifosfat
HIV:	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü - Human Immunodeficiency Virus
AIDS:	Kazanılmış immün yetmezlik sendromu - Acquired Immune Deficiency Syndrome

HPCL:	High-performance liquid chromatography
RİA:	Radioimmunoassay
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ROC:	Algılayıcı işletim eğrisi (Receiver operating characteristics)
APACHE II:	Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi II
CCI:	Charlston komorbidite indeksi
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
DM:	Diabetes mellitus
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
İMV:	İnvazif mekanik ventilasyon
PPD:	Pozitif prediktif değer
NPD:	Negatif prediktif değer
+LR:	Pozitif olabilirlik oranı (Likelihood ratio)
-LR:	Negatif olabilirlik oranı (Likelihood ratio)
Cre:	Kreatinin
ALT:	Alanin aminotransferaz
VİP:	Ventilatör ilişkili pnömoni
CPIS:	Klinik pulmoner enfeksiyon skoru - Clinical Pulmonary Infection Score
MNS:	Mononükleer fagositik sistemi
MODS:	Çoklu organ yetmezliği sendromu - multiple organ dysfunction syndrome
SOFA:	Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi - Sequential Organ Failure Assessment

1.GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın verdiği sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome) olarak tanımlanmaktadır. Sepsis süregelen bir sendromdur, ağır sepsis ve septik şoka ilerledikçe mortalitesi de artmaktadır (1). Sepsis, koroner yoğun bakım üniteleri (YBÜ) dışındaki YBÜ’lerde en sık ölüm nedenleri arasında gösterilmektedir (2).

Son iki dekada, sadece gelişmekte olan ülkelerde değil, gelişmiş ülkelerde de sepsis insidansında artış olmuştur (3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 1979 - 2000 yılları arasında yapılmış bir çalışmada, 750 milyon hastaneye yatışı içinde 10.318.418 sepsis vakası tanımlanmış ve bunun hastaneye yatan hastaların %1,3’ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Genel nüfusa göre hesaplandığında 1979 yılında 100.000 nüfus için 82,7 olgu sayısı, 2000 yılında 240,4 olarak bulunmuştur. Sepsis insidansında yıllık %13,7’lik artış saptanmıştır (4). 2006 yılında 24 Avrupa ülkesinde, 198 YBÜ’de yapılan SOAP (akut hastalarda sepsis varlığı - Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) çalışmasında; YBÜ’ye kabul edilen 3.147 hastada sepsis insidansı %37 olarak bulunmuştur. Hastane mortalitesinin %24,1 olduğu bu çalışmada septik şoklu olguların mortalitesi %54,1 olarak saptanmıştır (5).

Ülkemiz ile ilgili genel bir insidans ve mortalite hızı vermek mümkün olmamakla birlikte, yerel verilerde YBÜ’lerde sepsis önemli bir problem olarak görülmektedir (6). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ’de 1997 yılında

yapılan bir yıllık bir çalışmada nozokomiyal sepsis sıklığı %33,1 olarak bulunmuştur (7). Fırat Üniversitesi'nde yapılan bir başka çalışmada ise YBÜ'de nozokomiyal sepsis sıklığı %17,2 olarak bulunmuş ve mortalite hızı %63 olarak kaydedilmiştir (8).

Sepsisin belirti ve bulguları enfeksiyon dışı sistemik inflamasyon yapan hastalıklarla karışabilmektedir. Altın standart tanı yöntemi enfeksiyon kliniği ile birlikte kan kültüründe mikroorganizma izolasyonudur. Kan kültürlerinde mikroorganizma ancak 48-72 saat sonra ve %30 sıklığında tespit edilebilmektedir (9). Sepsisin tanı ve prognozunda biyokimyasal belirteç olarak altın standart bir yöntem yoktur. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bu hastalıkta, hızlı tanı koyarak erken tedaviye başlamak önemlidir. Sepsiste ilk 1 saat içinde amaca yönelik erken tedavi ile mortalitenin azaldığı bildirilmektedir. Bu durumda erken ve güvenilir tanı araçlarına ihtiyaç vardır. Sepsis için kullanılacak biyobelirteçler yüksek duyarlılık ve özgüllükte, kolay çalışılabilir ve ucuz olmalıdır (2, 9-11).

Sepsisin erken fazında makrofajlar, T lenfositlerin antijeni tanınmasıyla aktive olurlar. Monosit/makrofajlar konak savunmasının güçlü bileşenleridir. Sepsiste bu hücrelerin saldıkları inflamatuvar moleküllerin sepsisin tanısı, ciddiyeti, tedavi yanıtının izlemi ve prognostik bilgi sağlama kapasiteleri araştırılmaktadır (9, 10, 12).

Neopterin (NT), inflamasyon sürecinde aktive T-lenfosit kaynaklı başlıca İnterferon - gamma (IFN- γ) ile uyarılarak makrofajlardan salınan pteridin grubu bir bileşiktir. NT konsantrasyonunun, IFN- γ (İnterferon - gamma) aktivitesini yansıttığı için sistemik immün aktivasyonun göstergesi olduğu, dolayısıyla da

IFN- γ 'yı oluşturan T lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin de aktivitesini yansıttığı düşünölmektedir (13). Bu şekilde hücresele immüitenin göstergesi olan NT'nin, hastanın immünolojik durumu, komplikasyonlarının tahmini ve tedavi stratejileri hakkında bilgi sağlayabileceği öngörülmektedir. NT, bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında kullanılabilmektedir. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlardan, non-enfeksiyöz sistemik inflamasyon yapan nedenler ve viral enfeksiyonların ayırımında kullanılabileceği belirtilmiştir (13-15).

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları YBÜ'de takip edilen, sepsis tanısı alan ve almayan hastalarda serum ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında ölçölen NT değerinin tanısal ve prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır. İkincil amaç sepsis tanısında C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) ile tanısal ve prognostik gücünü karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SEPSİS

Sepsis, tıp tarihinin en eski ve tanımlanması en zor sendromlarından biridir. Hipokrat, sepsisi etin çürüdüğü, kirli kokulu ve irinli yaraların olduğu bir süreç olarak tanımlamıştır. Daha sonra Galen sepsisi, yara iyileşmesi için gereken, övgüye değer bir olay olarak değerlendirmiştir. Semmelweis, Pasteur ve diğerleri tarafından mikroorganizmaların tanımlanması ile sepsis sistemik enfeksiyon, kan zehirlenmesi ve patojenik organizmaların kana yayılması olarak değerlendirilmiştir. Modern antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasıyla mikroorganizmaların varlığı sepsis patogenezi açıklama konusunda yetersiz kalmıştır. Bu nedenle, araştırmacılar sepsis patogenezi yönlendiren mikroorganizmaların değil, konak savunması olduğu iddiasını ortaya atmışlardır (16).

Geçmiş yıllarda sepsis ve sepsis ile ilgili klinik tabloların tanımlanmasında sepsis, septisemi, bakteriyemi, sepsis sendromu, endotoksemik şok ve septik şok gibi farklı terimler kullanılmıştır. Bu hastalığın tanımında farklı terimlerin kullanılması, yapılan araştırmalarda sepsis insidansı, prevalansı ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında önemli farklılıklar doğurmuştur (17). Son iki dekada tekrarlayan toplantılar sonucunda sepsisle ilgili çalışmalar ve tanımlar tek bir çatı altında toplanmaya başlanmış, bu alandaki karışıklıklar giderilmeye çalışılmıştır.

Böylelikle 1991- 1992 yıllarında Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji (American College of Chest Physicians - ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri

(Society of Critical Care Medicine - SCCM) biraraya gelerek sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belirli standartları getirmişlerdir (18).

2.1.1.TANIMLAR

2.1.1.1.Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SIRS (Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu - Systemic Inflammatory Response Syndrome) teriminin tıp literatürüne ilk girişi ACCP (Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji - American College of Chest Physicians) ve SCCM (Yoğun Bakım Dernekleri - Society of Critical Care Medicine) biraraya geldiği bu toplantılar ile olmuştur.

SIRS; enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz bir tetikleme mekanizmasıyla ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtı tanımlamak için kullanılmıştır. SIRS tablosunda enfeksiyon varlığı şart değildir. SIRS oluşumuna neden olan nonenfeksiyöz hastalıklar arasında; pankreatit, iskemi, travma, hemorajik şok ve yanık gibi durumlar yer almaktadır. Tanımlamada yer alan kriterler aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması,
 - 2- Kalp hızının 90/dk'dan daha fazla olması,
 - 3- Solunum sayısının 20/dk'dan daha fazla veya arteriyel CO₂ basıncının 32 mmHg'dan daha düşük olması,
 - 4- Lökosit sayısının 12.000/mm³'ten yüksek veya 4.000/mm³'ten daha düşük sayıda olması veya immatür nötrofil oranının %10'dan fazla olması,
- bunlardan en az ikisinin bulunması ile SIRS tanısı konulmaktadır.

2.1.1.2.Bakteriyemi

Canlı bakterinin kan dolaşımında bulunması olarak tanımlanmaktadır.

2.1.1.3.Enfeksiyon

Normalde steril olan bir doku, sıvı veya vücut kavitesinin patojenik veya potansiyel olarak patojen olan mikroorganizmalar tarafından invazyonu olarak tanımlanmaktadır (18).

2.1.1.4.Sepsis

Enfeksiyonun sistematik belirtileri ile birlikte muhtemel ya da belgelenmiş enfeksiyon varlığı olarak tanımlanmaktadır (1).

2.1.1.5.Ağır sepsis

Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu olması şeklinde tanımlanmaktadır (1).

2.1.1.6.Septik şok

Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyonla birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (enfeksiyona bağlı hipotansiyon, yüksek laktat ya da oligüri) devam etmesi durumudur. Hipotansiyon, sistolik arteriyel basıncın 90 mmHg'nın altında olması, ortalama arter basıncın 65 mmHg'nın altında olması veya kan basıncının bazal normal değerinden 40 mmHg kadar düşmesi olarak tanımlanır (1).

2.1.2. EPİDEMİYOJİ

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını vermek zordur. Bu duruma, klinik tablonun tanımında görüş birliği olmamasının yanında, hastalığın bildirimi zorunlu bir hastalık olmaması da

yol açmaktadır. Bu nedenle gerçek rakamlar vermek mümkün değildir. Buna rağmen, ABD (Amerika Birleşik Devletleri) ve Avrupa ülkelerinde insidansı ve insidanstaki artışı gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

ABD’de 1998 ile 2009 yılları arasında toplum kaynaklı retrospektif bir analizde acil servise başvuran hastaların sepsis ve septik şok insidansı 100.000 nüfus için 13’den 87’ye yükseldiği raporlanmıştır (19).

ABD’de 7 büyük eyalette, 1995 yılında 6.621.559 hastanın hastaneden çıkış verilerinin incelendiği başka bir çalışmada, 192.980 ağır sepsis vakası tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak ABD’de yıllık 751.000 olgunun olabileceği hesaplanmıştır. Ağır sepsis insidansı 3/1000 kişi ve 2,26 / 100 taburcu edilen hasta olarak hesaplanmıştır. Hastaların %51,1’i YBÜ’de takip edilmiştir. Tüm hastanede ağır sepsis mortalitesi %26,8 iken, YBÜ’de %34,1 olarak tespit edilmiştir (20).

22 yıllık hastane çıkışlarının incelendiği bir çalışmada ise sepsis insidansı 100.000 nüfus için 82,7’den 204,4 olguya yükselmiş ve yaklaşık 3 kat artış saptanmıştır (4).

24 Avrupa ülkesinde, 198 YBÜ’de yapılan çalışmada; YBÜ’ye kabul edilen 3.147 hastada sepsis insidansı %37 olarak bulunmuştur (5).

Madrid’te yapılan prospektif bir çalışmada, 4 aylık sürede hastaneye yatırılan 15.852 hastanın 702 (%4,4)’sinde sepsis saptanmıştır. Bölge nüfusuna göre yapılan hesaplamada, sepsis insidansı 367/100.000 olgu, ağır sepsis insidansı 104/100.000 olgu, septik şok insidansı 31/100.000 olgu olarak bulunmuştur (21).

Ülkemizde sepsisle ilgili yeterli veri yoktur ancak ABD'deki hızlar ülkemiz nüfusuna uyarlandığında yılda 100.000 civarında sepsis görülmesi beklenmektedir. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 1983-1989 yılları arasında 7 yıllık bir süreçte, hastanede yatan hastalar arasında gram negatif sepsis insidansı 4,2/1000 ve mortalitesi %45 olarak bulunmuştur (22).

2.1.3. ETİYOLOJİ

Sepsis etiyolojisinde mikroorganizmalar vardır ve teorik olarak tüm mikroorganizmalar sepsisi oluşturan sistemik inflamasyon yanıtını başlatabilirler.

Sepsis önemli bir sağlık sorunu olmasına rağmen demografik özellikleri veya insidans ve mortalitesi üzerine yeterli bilgi yoktur. Son 20 yılda sepsis sıklığının artışı ile birlikte sepsis etkenlerinde de değişiklik olmuştur. ABD'de yapılan 22 yıllık verilerin incelendiği bir çalışmada; 1979-1987 yılları arasında sepsisin en sık nedeni gram-negatif mikroorganizmalar iken, 1987 yılından sonra en sık neden gram-pozitif ajanlar olmuştur. Fungal mikroorganizmalar ile sepsis sıklığında %207 kat artış gözlenmiştir. 2000 yılında sepsis etkenlerinin %52,1'i gram-pozitif ajanlar, %37,6'sı gram-negatif ajanlar, %4,7'si polimikrobiyal enfeksiyonlar, %1'i anaeroplara ve %4,6'sı fungal nedenlerdir (4).

2006 yılında yapılan 3.147 hastanın prospektif olarak incelendiği çalışmada ise sepsis hastalarında kültürde pozitiflik %60 sıklığında saptanabilmektedir. En sık etken %30 ile *Staphylococcus aureus* (%14 metisilin dirençli), %14 ile *Pseudomonas spp.* ve %13 ile *Escherichia coli* olarak belirlenmiştir (5). 2003-2006 yılları arasında 9 merkezde 1.470 hastada kan

dolaşım enfeksiyonu geriye dönük incelenmiş, hastaların %29'u toplum kökenli, %56'sı toplum başlangıçlı-sağlık hizmeti ilişkili, %15'i ise hastane başlangıçlı - sağlık hizmeti ilişkili olarak gruplandırılmıştır. Bütün gruplarda en sık etken gram pozitif mikroorganizmalar iken izole edilen 1.574 etken içinde %28'i *Staphylococcus aureus* (% 13 metisilin direnci), %24'  *E.coli*, % 10'u ise koagulaz negatif stafilokok olarak tanımlanmıştır (23).

Yunanistan'da 2006 - 2013 yılları arasında 31 hastanede 41 bölümde (21 medikal - 20 cerrahi) ileriye dönük yapılan çalışmada, sepsis tanısı konulan 3.147 hastadan etken izole edilen 754'  çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma 2006 - 2009 ve 2010 - 2013 şeklinde iki döneme ayrılmış ve iki dönem arasındaki epidemiyolojik değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. Gram negatif etkenlerde artış ve karbapenem ve sefalosporinlere dirençte anlamlı artış saptanmıştır. Gram pozitif etkenlerde ise ikinci dönemde azalma gözlenmektedir (24).

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 1989-2005 yılları arasında 125 toplum kökenli sepsis olgusunun retrospektif incelendiği çalışmada; olguların %14' ünde etken tespit edilebilmiştir. Gram pozitif mikroorganizmalar %64, gram negatif mikroorganizmalar ise %36 sıklıkta tanımlanmıştır (25).

Hastane kaynaklı sepsislerde etken mikroorganizma açısından belirleyici olan hastanın bulunduğu YBÜ'de görülen mikroorganizma sıklığıdır. Bakteriyemili hastalarda etken dağılımında literatürde bildirilen çalışmalarda gram pozitif mikroorganizmalar daha sık etken olarak saptanmaktadır. Ancak

sepsisli hastalarda etken mikroorganizma elde etme sıklığı düşük olup bu hastalarda son yıllarda gram negatif mikroorganizmalarda ve mantarlarda artış olduğu gözlenmektedir (26).

2.1.4. PATOGENEZ

Normal konakta enfeksiyon yanıtı lokalize doku hasarının onarımını ve bakteri invazyonunun kontrolünü sağlayan karmaşık bir süreçtir. Bu süreç fagositik hücrelerin aktivasyonu ile birlikte pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu içermektedir. Sepsis ise enfeksiyona karşı oluşan yanıt aşırı ve düzensiz hale geldiğinde meydana gelmektedir.

2.1.4.1. Konağın Enfeksiyona Verdiği Normal Yanıt

Makrofajlar gibi doğal bağışıklık hücreleri, mikrobiyal komponentlerle karşılaştıktan hemen sonra, antijene özgül olmayan savunma mekanizmalarıyla, enfeksiyona karşı konak yanıtı başlamaktadır. Bu durum birkaç yolla olmaktadır:

- Doğal bağışıklık hücreleri yüzeyinde bulunan patern tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors= PRRs), mikroorganizmanın patojen-bağımlı moleküler yapılarını (pathogen-associated molecular patterns = PAMPs) tanımakta ve tutunmaktadır. Patern tanıma reseptörlerinin dört üyesi vardır. Bunlar, Toll-like reseptör (TLRs), nukleozid oligomerizasyon reseptör (NRL), C-tip lektin reseptör (CLR), retinoik-asit indüklenbilir gen 1 benzeri reseptör (RLR) şeklinde sıralanmaktadır. PAMPs (patojen-bağımlı moleküler yapılarını - pathogen-associated molecular patterns) içerisinde en önemlisi kuşkusuz lipopolisakkaridlerdir (LPS). Örneğin,

savunma hücreleri üzerindeki TLR (Toll-like reseptör) - 2 reseptörüne, gram pozitif bakterilerin peptidoglikan tabakası; TLR-4 reseptörüne veya lipopolisakarit tutunma proteinine (CD14 kompleks) ise gram negatif bakterilerin LPS (lipopolisakkarid)'si tutunmaktadır (27).

- Miyeloid hücrelerde bulunduran reseptör (triggering receptor expressed on myeloid cell=TREM-1) ve miyeloid DAP 12 ilişkili lektin (myeloid DAP12-associating lectin = MDL-1) reseptörleri ile konak savunma hücreleri mikrobiyal komponentlere tutunmaktadır (28).

Mikrobiyal komponentler savunma hücrelerinin reseptörlerine tutunmasıyla;

- PAMPs'ın PRRs (patern tanıma reseptörleri - pattern recognition receptors)' ye tutunması sonucu oluşan sitoplazmik nükleer faktör-kb (NF-kb) aktivasyonu ile bir sinyal yolu ortaya çıkmaktadır. Aktive olan NF-kb (sitoplazmik nükleer faktör-kb) sitoplazmadan çekirdeğe geçerek transkripsiyon bölgesine tutunur ve konak inflamatuvar yanıtına neden olacak gen dizisini aktive eder. Örneğin, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1), kemokinler (ICAM-1, VCAM-1) ve nitrik oksit (NO) ortaya çıkar.
- Polimorfonükleer lökositler (PMNL) aktive olur ve vasküler endotelden salgılanan adezyon molekülleriyle, agregasyon ve marjinasyon meydana gelmektedir. Endotelden salınan adezyon molekülleri lökositlerin tutunması kolaylaştırır. Bundan sonra lökositler yuvarlanma, adezyon, diapedez ve kemotaksis ile hasarlı alana göç eder. Enfeksiyon bölgesinde

PMNL (polimorfonükleer lökositler)'den salgılanan mediyatörlerle inflamasyonun ana bulguları ortaya çıkmaktadır. Lokal vazodilatasyon nedeni ile eritem, hiperemi ve ısı artışı ve artmış mikrovasküler geçirgenlik nedeni ile proteinden zengin ödem meydana gelmektedir (29).

Bu süreç dokuya invaze olan bakteri tarafından aktive edilen ve tetiklenen makrofajlar tarafından salgılanan pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediyatörler tarafından düzenlenmektedir.

- Pro-inflamatuvar sitokinler tümör nekrozis faktör – alfa (TNF- α) ve interlökin (IL) – 1bir dizi önemli biyolojik etkileyi paylaşırlar. Bunlar, ateş, hipotansiyon, akut faz proteini yanıtı, IL (interlökin) -6 ve IL-8 indüksiyonu, pıhtılaşma aktivasyonu, fibrinolitik aktivasyon, lökositoz, nötrofil degranülasyonu ve artan endotel geçirgenliği (TNF- α), stres hormonu yanıtı, glukoneogenez (TNF- α), lipoliz (TNF- α) şeklinde sıralanabilir. TNF- α (tümör nekrozis faktör – alfa) otokrin salgılanır, diğer sitokin ve mediyatörler ise parakrin salgılanır. Pro-inflamatuvar mediyatörler ortamda daha çok lökosit ve makrofajın toplanmasına neden olur (30).
- TNF- α ve IL-1 üretimini inhibe eden sitokinler anti-inflamatuvar sitokinler olarak kabul edilmektedir. Bu gibi anti-inflamatuvar mediyatörler mononükleer hücreleri ve monosit-bağımlı yardımcı T hücreleri tarafından sitokin üretimini inhibe ederek bağışıklık sistemini baskılamaktadırlar. Bununla birlikte bu mediyatörlerin her zaman anti-inflamatuvar etkinliği olmayabilir. Örneğin, IL-6 ve IL-10 B lenfosit poliferasyonu,

immünglobulin sekresyonu ve sitotoksik T lenfositlerin gelişimini teşvik etmektedirler (31).

Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediyatörlerin dengesi; adhezyon, kemotaksis, fagositoz, bakteriyel öldürme gibi inflamatuvar süreçleri düzenlemektedir. Eğer mediyatörler birbirini dengelerse enfeksiyonun başlangıç hasarının üstesinden gelinerek hemostazis geliştirmekte, doku onarımı ve iyileşme olmaktadır (32).

2.1.4.2. Sepsise Dönüşüm

Sepsis, bölgesel çevrenin sınırlarının aşan bir enfeksiyona cevap olarak pro-inflamatuvar mediyatörlerin salınmasıyla meydana gelmekte ve daha yaygın bir cevaba yol açmaktadır. Buna benzer bir süreç enfeksiyon olmayan (pankreatit, travma vs.) bir duruma cevap olarak meydana gelirse sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanmaktadır (33).

Sepsis; kontrolsüz, düzensiz ve kendi kendine devam etmekte, interstisyel alanda hücreden hücreye iletişimi sağlayan mediyatörleri dağıtmakta ve septik cevabın tüm özelliklerinin normal inflamatuvar cevaba göre abartılı olması nedeniyle ‘malign intravasküler inflamasyon’ olarak tanımlanabilmektedir.

Sıklıkla bölgesel kalan immun cevabın neden bazen sepsise yol açacak şekilde yayıldığı kesin olarak bilinmemektedir. Olası sebep çok faktörlüdür ve mikroorganizmanın direkt etkileri veya toksinlerinin etkisi ile yüksek miktarda pro-inflamatuvar mediyatörlerin salınımını ve kompleman aktivasyonu

içermektedir. Ek olarak bazı bireylerin genetik olarak sepsis gelişimine yatkın olduğu söylenmektedir. (33).

2.1.4.2.1. Mikroorganizmanın Etkileri

Bakteriyel hücre duvarı komponentleri (endotoksin, peptidoglikan, muramil dipeptid, lipoteikoikasit) ve bakteriyel toksinler (stafilokokal enterotoksin B, toksik şok sendrom toksin – 1, pseudomonas ekzotoksin A ve A grubu hemolitik streptokok M protein) lokal enfeksiyonun sepsise ilerlemesine katkı sağlamaktadırlar.

Bu endotoksin, gram negatif bakterinin hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit ile ilgili gözlemler ile de desteklenmektedir. Septik hastaların kanında endotoksin saptanabilir durumdadır. Endotoksinin yüksek plazma seviyeleri şok ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir. İnsana endotoksin verildildiğinde; kompleman, koagulasyon ve fibrinolitik sistemin aktivasyonunu da içeren sepsisin birçok özelliğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu etkiler mikrovasküler tromboz ve vazoaktif ürünlerin (bradikinin) üretilmesine yol açabilmektedir (34).

2.1.4.2.2. Aşırı Proinflamatuvar Mediyatörlerin Salınımı

Sepsisli hastalarda salınan büyük miktardaki pro-inflamatuvar sitokinler kan akımına karışarak bölgesel bir enfeksiyonun sepsise ilerlemesine katkı sağlarlar. Bunlar erken dönemde plazma seviyeleri en üst düzeye ulaşan ve zamanla tespit edilemeyecek seviyelere düşen TNF- α ve IL-1'i de içermektedir. Her iki sitokin de ateşe, hipotansiyona, lökositoya, diğer proinflamatuvar sitokinleri uyarılmasına ve eş zamanlı koagulasyon ile fibrinolizin aktivasyonuna

sebepler olabilir. Özellikle, TNF- α 'nın sepsiste önemli bir rolü olduğunu gösteren kanıtlar çok güçlüdür. Bu kanıtlar: sepsisli hastalarda, olmayanlara göre dolaşımdaki TNF- α seviyeleri daha yüksektir; TNF- α enjekte edildiğinde septik şoka benzer semptomlara sebep olur ve anti-TNF- α antikorları hayvanları ölümcül endotoksin sonuçlarından korur. Sepsiste yüksek TNF- α seviyeleri temel olarak endotoksinin lipopolisakkarid - bağlanma proteinine bağlanmasından, daha sonra da makrofaj üzerindeki CD14'e tutunup TNF- α salınımını uyarmalarından kaynaklanmaktadır (35).

2.1.4.2.3. Kompleman Aktivasyonu

Kompleman sistemi, patojenlerin bir organizmadan temizlenmesine yardım eden bir protein kaskadıdır. Kompleman sistemi aktivasyonunun sepsiste önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar vardır; en dikkat çekici olanı, kompleman kaskadının inhibe edilmesi, hayvan modellerinde inflamasyonu azaltmış ve mortaliteyi düşürmüştür (36).

Rodent modelinde bir C5a kompleman reseptör antagonisti mortaliteyi, inflamasyonu ve vasküler permeabiliteyi azaltmıştır. Aksine, C5a fragmanının artmış üretimi ve C5aR'nin artmış ekspresyonu ise nörofil hareketliliğini artırır (37).

Birçok sepsis hayvan modelinde (fare ve ratlara LPS injeksiyonu, köpek ve babunlara *E.coli* infüzyonu ve farelerde intraabdominal sepsis modeli), C1 inhibitörü mortaliteyi, inflamasyonu ve vasküler permeabiliteyi azaltmıştır (38).

2.1.4.2.4.Genetik Yatkınlık

Aynı koşullar altında farklı bireylerde hastalık gelişmesinde, hastalığın seyrinde ve tedaviye yanıtındaki bireysel farklılığın genetik olarak taşınan özelliklere bağlı olduğu uzun yıllardır bilinmekte ve genetik predispozisyon olarak adlandırılmaktadır.

Genetik varyasyonun en basit ve en yaygın formu tek nükleotid poliformizmidir (TNP). TNP (tek nükleotid poliformizmi)'de tek baz mutasyonu mevcuttur ve bir nükleotidin yerini bir başkası almaktadır. TNP'ler genom boyunca, promotor ve intergenik bölge de dâhil olmak üzere dağılmışlardır. Sadece % 2-3 kadarı genin fonksiyon veya ekspresyonunu değiştirmektedir. İnsan genomundaki ortak TNP'lerin toplam sayısının 10 milyondan fazla olduğu hesaplanmaktadır. TNP'ler genetik belirteç olarak kullanılmaktadır.

Sitokinler (TNF- α , limfotoksin alfa, IL-10, IL-18, IL-1R antagonisti, IL-6 ve IFN- γ) , hücre yüzey reseptörleri (CD-14, MD-2, TLR2, TLR4, Fc gamma reseptörü 2, Fc gamma reseptörü 3), LPS ligandları (LPS bağlama proteini, bakterisidal geçirgenlik artırıcı protein), mannoz bağlayıcı lektin, ısı şok protein-70, anjiotensin dönüştürücü enzim-1, plazminojen aktivatör inhibitörü ve kaspaz-12 (caspase-12)'yi kodlayan genlerin TNP'lerin enfeksiyona bağlı kötü sonuçlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (39).

2.1.4.3. Sepsisin Sistemik Etkileri

İmmun cevap jeneralize hale geldiğinde, yaygın hücresel hasar oluşur: hücresel hasar organ disfonksiyonunun öncülüdür. Hücresel hasarın mekanizması kesin anlaşılamamıştır. Fakat otopsi çalışmalarında yaygın endotelial ve

mezenkimal hücre hasarı kesin bir biçimde gösterilmiştir. Hücresel hasarı açıklamak için önerilen mekanizmalara doku iskemisi (yetersiz oksijen), sitopatik hasar (pro-inflamatuvar mediyatörler ve/veya inflamasyonun diğer ürünlerinden kaynaklanan direkt hücre hasarı) ve apoptozis (programlı hücre ölümü) farklı oranlarda dâhil edilmiştir.

2.1.4.3.1. Doku İskemisi

Metabolik otoregülasyondaki önemli düzensizlik ki doku oksijen ihtiyaçları değişimi için oksijene ulaşılabilirlik süreci ile örtüşür, sepsisin karakteristiğidir. Ayrıca, sepsis sırasında sıklıkla mikrosirkülasyon ve endotelyal lezyonlar meydana gelir. Bu lezyonlar doku oksijen değişimi için gerekli olan kesitsel alanı azaltır, doku oksijenizasyonunu bozar ve doku iskemisi ile hücresel hasara sebep olur.

- Mikrosirkülasyon lezyonları – mikrosirkülasyon lezyonları sepsis sırasında aktive olan koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır.
- Endotelyal lezyonlar – Endotelyal lezyonlar, endotelyal hücreler ve aktive olmuş PMNL arasındaki etkileşimin sonucu olabilmektedir. Reseptör aracılı nötrofil-endotelyal hücre tutunmasındaki artış, ekstrasellüler ortama reaktif oksijen radikallerinin, litik enzimlerin ve vazoaktif ürünlerin (No (nitrik oksit), endotelin, platelet-kaynaklı büyüme faktörü ve platelet aktive edici faktör) salınmasını artırmaktadır. Bu da endotelyal hücre hasarına sebep olur, ayrıca lipopolisakkaritler NOS (nitrik oksit sentetaz),

ve NF- κ B aktivasyonu ile sitoskeleton ve mikrovasküler endotelial bariyer bütünlüğünün bozulmasını başlatmaktadır (40).

Sepsiste doku iskemisine katkı sağlayan diğer bir faktör de eritrositlerin mikrosirkülasyon içerisindeki deformasyon yeteneklerinin kaybolmasıdır. Sepsis sırasında, rijid eritrositler mikrosirkülasyon içerisinde aşırı heterojeniteye ve azalmış oksijen değişimine sebep olan hareket etme zorlukları yaşamaktadırlar (41).

2.1.4.3.2. Sitopatik Hasar

Pro-inflamatuvar mediyatörler ve/veya inflamasyonun diğer ürünleri, respiratuvar enzim komplekslerinin direkt inhibisyonu, oksidatif stres hasarı ve mitokondriyal DNA kırılmasını da içermek üzere birçok mekanizma ile sepsis-kaynaklı mitokondriyal disfonksiyona (örn. bozulmuş mitokondriyal elektron transportu) sebep olabilmektedirler. Bu tür bir mitokondriyal hasar sitotoksositeye yol açmaktadır (42). Bu görüşü destekleyen birçok kanıt vardır:

- Hücre kültür deneylerine göre göstermiştir ki, endotoksin, TNF- α ve NO mitokondriyal iç membran ve matriks proteinlerinin yıkımına ve/veya disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Bunu mitokondriyal altyapının dejenerasyonu izlemektedir. Bu değişikliklerin arkasından, saatler içinde diğer hücresel organellerin ölçülebilir değişiklikleri meydana gelmektedir. Sonuçta mitokondriyal elektron transportunun fonksiyonel bozukluğu, enerji metabolizmasının düzensizliği ve sitotoksosite oluşmaktadır (43).

- Farklı hayvan modeli çalışlarında, sepsis sırasında organlarda normal veya fazla oksijen basıncı olduğu ve bununda mitokondriyal seviyede oksijen faydalanımını bozduğu vurgulanmaktadır (44).

YBÜ'ye yatış sonrası 24 saat içerisinde çizgili kas biyopsisi yapılmak zorunda kalınan 28 kritik septik hastanın incelendiği çalışmada septik şok ile mitokondriyal disfonksiyonunun klinik bağlantısı sunulmuştur. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun göstergesi olan çizgili kas adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonu, ölen 12 hastada yaşayan 16 hastaya göre anlamlı daha düşük tespit edilmiştir. Ayrıca, NO aşırı salınım, antioksidan tüketimi ve klinik sonucun ağırlığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle, sepsisteki hücre hasarı ve ölüm sitopatik anoksi ile açıklanabilmektedir (45).

Mitokondri biyogenesis ile onarılabılır veya rejenere edilebilmektedir. Mitokondriyal biyogenesisin, potansiyel olarak organ disfonksiyonunu ve sepsisten iyileşmeyi hızlandırıcı önemli bir terapötik hedef olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (46).

2.1.4.3.3. Apoptozis

Apoptozis (programlı hücre ölümü), hücre ölümüne ilerleyen düzenli fizyolojik ve morfolojik hücresel değişimleri tanımlamaktadır. Apoptozis, yaşlanan veya disfonksiyonel hücrelerin normal elimine edilme ve enfeksiyon sona erdikten sonra inflamasyonun sonlandırılması mekanizması olarak bilinmektedir.

Sepsis sırasında, proinflamatuvar sitokinler aktive makrofajlar ve nötrofillerdeki apoptozisi erteleyerek, inflamatuvar cevabın uzamasına veya artmasına sebep olmakta ve çoklu organ yetmezliği gelişmesine katkı sağlamaktadır. Sepsis, ayrıca yaygın lenfosit ve dendritik hücre apoptozisini tetiklemektedir. Bu da immün cevabın etkililiğini değiştirir ve mikroorganizmanın yok edilmesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Hem hayvan hem de insan otopsi çalışmalarının tümünde lenfosit apoptozisi gözlenmektedir. Lenfosit apoptozisinin yaygınlığı sepsis ağırlığı ve immunsupresyonun seviyesi ile ilişkili ve korele olduğu düşünülmektedir. Apoptozis ayrıca parenkimal, endotelial ve epitelyal hücrelerde de gözlenmektedir. Birçok deneysel çalışmada, apoptozisin engellenmesinin hayvanlarda organ yetmezliğini ve ölümü engellediği gösterilmektedir (47).

2.1.4.4. Sepsisin Organ Özellikli Etkileri

Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediyatörlerin salınmasıyla beraber hücre hasarı genellikle organ disfonksiyonuna ilerlemektedir. Hiçbir organ sistemi sepsisin sonuçlarından korunamamakta ve genellikle çoklu organ disfonksiyonu gelişmektedir.

2.1.4.4.1. Dolaşım

Sepsiste dolaşım disfonksiyonunun en ciddi dışı vurumu yaygın vazodilatasyona bağlı hipotansiyondur. Bunun, muhtemelen metabolik otoregülasyonu (doku oksijen ihtiyaçları için oksijenin ulaşılabilirliğini artırmak) iyileştirme amaçlı salınan vazoaktif mediyatörlerin istenmeyen sonucu olduğu

düşünülmektedir. Bu mediyatörlerin arasında endotelial hücreler tarafından salınan prostasiklin ve NO bulunmaktadır.

NO sentezi, endotoksin ile vasküler endotel ve düz kasta da başlatılabildiği için, NO'nun septik şoka eşlik eden vazodilatasyonda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. NO sistemik dolaşımda, dolaşımın tüm seviyelerinde (merkezi, bölgesel, mikrobölgesel) metabolik otonöregülasyonu baskılamaktadır. Ek olarak, NO merkezi sinir sisteminde otonomik kontrolü sağlayan bölgede hasara sebep olabilmektedir (48).

Sepsiste vazodilatasyonun devam etmesinin nedenlerinden biri de antidiüretik hormon (vazopressin) sekresyonunun bozulmasıdır (49).

Sepsiste oluşan hipotansiyonun tek sebebi vazodilatasyon değildir. İntravasküler sıvının yer değiştirmesi ile de ilişkilendirilmektedir. Bu durum, hem endotelial geçirgenliğin artışı hem de kapiller basıncının artmasından dolayı arteriyel damar basıncının azalmasının sonucu olmaktadır.

Bahsi geçen yaygın etkilerin yanı sıra, sepsisin bölgesel etkileri ise şöyledir:

- Sepsisin erken döneminde, merkezi dolaşımda (kalp ve büyük damarlar gibi) sistolik ve diyastolik ventriküler performans miyokardiyal baskılayıcı maddelerin salınımı nedeniyle azalmaktadır. Buna rağmen, ventriküler fonksiyonlar kardiyak outputu artırarak vazodilatasyona rağmen kan basıncını sürdürmek için Frank Starling yasasından faydalanmaya devam edebilmektedir. Ancak daha öncesinde kalp hastalığı (yaşlı hastalar gibi)

olan hastaların kardiyak outputlarını uygun biçimde artırmaları beklenmemektedir (50).

- Bölgesel dolaşımda (organlara giden veya organ içindeki küçük damarlar gibi) vasküler yanıtta azalma, (uygun vazokonstriksiyon yeteneğinin kaybolması gibi) sistemik kan akımının organ sistemlerine uygun dağıtılması yeteneğinin kaybolmasına yol açmaktadır. Örnek olarak, sepsiste oksijen sağlanması bozulduğunda kan akımını splanknik organlardan ana organlara (beyin ve kalp gibi) yönlendirilmesi gösterilmektedir (51).
- Mikrosirkülasyonun (kapiller) sepsisteki en önemli hedef olduğu vurgulanmaktadır. Sepsis, oksijenden en iyi faydalanma yeteneğini kaybedilmesine yol açtığı için fonksiyonel kapiller sayısındaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durumun, doku ödeminin yarattığı kapiller üzerindeki dış baskı, endotelial şişme ve/veya kapiller lümenin lökositler veya eritrositler tarafından tıkanmasından kaynaklandığı bilinmektedir (eritrositler sepsiste deformabilite yeteneklerini kayb ettikleri için) (52).
- Endotel seviyesinde, sepsis hücrelerde fenotipik değişimleri başlatmaktadır. Bu endotel hücreleri ile bakteri hücre duvarı arasındaki direkt ve dolaylı etkileşimler yoluyla gerçekleşmektedir. Bu fenotipik değişiklikler endotel disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Endotel disfonksiyonu da azalmış koagülasyon bozuklukları, azalmış lökosit, artmış eritrosit, adezyon moleküllerinin aşırı uyarılması, lökositlerin

yapışması ve glikokaliks yapının bozulması ile ilişkilendirilmektedir. Yaygın endotel aktivasyonu proteinden zengin doku ödeme yol açmaktadır (53).

2.1.4.4.2. Akciğer

Endotel hasarı, akciğer damar yapısında kapiller kan akışını bozmakta ve mikrovasküler geçirgenliği artırmaktadır. Bu da interstisyel ve pulmoner ödeme sebep olmaktadır. Akciğer mikrosirkülasyonunda nötrofillerin sıkışması, alveolokapiller membranda hasarı başlatmaktadır. Sonuç pulmoner ödemdir ve ventilasyon-perfüzyon dengesini bozarak hipoksemiye yol açmaktadır. Bu tür akciğer hasarı sepsiste ön plandadır ve geniş mikrovasküler yüzey alanını etkilemektedir. Akut respiratuvar distress sendromu bu etkilerin göstergesidir (54).

2.1.4.4.3. Gastrointestinal Sistem

Sepsisteki dolaşım bozuklukları, bağırsağın normal bariyer fonksiyonunu baskılayarak bakteri ve endotoksinin sistemik dolaşıma geçişine izin vermektedir. (muhtemelen portal venden ziyade lenfatikler yoluyla). Bu hipotez, artmış intestinal geçirgenliğin çoklu organ yetmezliği sendromu belirtici olduğunu öne süren prospektif kohort çalışmalarının yanı sıra hayvan modelleriyle de desteklenmektedir (55).

2.1.4.4.4. Karaciğer

Karaciğerin retiküloendotelyal sistemi, bağırsaklardan portal sisteme geçen bakteri ve bakteri kaynaklı ürünlerinin temizlenmesinde ilk savunma hattı olarak görev yapmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu, enterik kökenli endotoksin ve bakteri kaynaklı ürünlerin elimine edilememesiyle sonuçlanmaktadır (54).

2.1.4.4.5. Böbrek

Sepsise genellikle akut böbrek yetmezliği eşlik etmektedir. Sepsis ve endotokseminin akut böbrek yetmezliğine yol açma mekanizması halen tam anlaşılamamakla birlikte hipoperfüzyona bağlı akut tübüler nekroz ve/veya hipoksemi olduğu düşünülmektedir. Sistemik hipotansiyon, direkt renal vazokonstriksiyon, sitokinlerin (TNF, vb.) salınımı ve endotoksin ile FMLP [3 aminoasit (fMet-Leu-Phe)] aracılı nötrofil aktivasyonunun da böbrek hasarına katkı sağladığı bildirilmektedir (54).

2.1.4.4.6. Sinir Sistemi

MSS komplikasyonları sepsis hastalarında çoğunlukla meydana gelmektedir. Sıklıkla organ yetmezliklerinden önce oluşmaktadır. En sık MSS komplikasyonu ensefalopati olup ensefalopatinin gelişim mekanizması çok iyi bilinmemektedir.

MSS disfonksiyonuna, metabolizmadaki değişiklikler ve inflamatuvar mediyatörlerden kaynaklanan hücre sinyallerinin değişmesi sebep olarak gösterilmektedir. Kan-beyin bariyerinin disfonksiyonu olasılıkla artmış lökosit infiltrasyonuna, toksik mediyatörlere maruziyete ve sitokinlerin bariyerden aktif transportuna katkı sağlamaktadır. Hem mitokondriyal disfonksiyon hem de mikrovasküler yetmezlik, fonksiyonel MSS değişikliklerinden önce başlamaktadır.

Sepsisin nörolojik sonuçlarının yanında, parasempatik sinir sistemi sistemik inflamasyonun mediyatörlerinden biri olarak tanınmaktadır. Bu iddia birçok hayvan modelinde gözlenmektedir. Afferent vagus sinir uyarılması,

kortikotropin - salgılayıcı hormon, adrenokortikotropin hormon ve kortizol sekresyonunu uyarmaktadır. Efferent parasempatik aktivite ise asetilkolin ile iletilmektedir. Asetilkolinin sitokinler üzerinde anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (56).

2.1.5.TANI

Uluslararası Sepsis Tanımlama Konferansı, 2001 yılında nonspesifik belirtiler olan SIRS belirtilerine ek olarak aşağıda belirtilen “sepsis tanı kriterlerini” getirmiştir (1).

Kanıtlanmış veya şüphelenilen bir enfeksiyon varlığı ve aşağıdakilerden bir kısmının varlığı sepsis tanı kriterleri olarak kullanılmaktadır. (1)

Tablo.1 Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansında yapılmış sepsis tanı kriterleri.

Genel değişkenler

Ateş ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)

Hipotermi (santral sıcaklık $< 36^{\circ}\text{C}$)

Kalp atış hızı yaş için normal değere göre $> 90/\text{dk}$ ya da yaşa göre normal değerin 2 Standart Sapma (SS) yukarısı

Takipne

Bilinç durumunda değişiklik

Belirgin ödem ya da pozitif sıvı dengesi (24 saat boyunca $> 20 \text{ mL/kg}$)

Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukozu $> 140 \text{ mg/dL}$ ya da

7,7 >mmol/L)

İnflamatuvar değişkenler

Lökositoz [beyazküre (BK) >12.000 μL^{-1}]

Lökopeni (BK < 4.000 μL^{-1})

Normal BK sayısı ve immatür formların % 10'dan fazla olması

Plazma CRP > normal değer 2 SS yukarı

Plazma PCT > normal değer 2 SS yukarı

Hemodinamik değişkenler

Arteriyel hipotansiyon [erişkinde sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mm Hg, ortalama arteriyel basınç (OAB) < 70 mmHg veya SKB'ında >40 mmHg azalma veya normal yaşa göre 2 SS daha düşük]

Organ disfonksiyon değişkenleri

Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ < 300)

Akut oligüri (uygun sıvı resütitasyonuna rağmen en az 2 saat boyunca idrar çıkışı < 0,5 mL/kg/saat)

Kreatinin artışı > 0,5 mg/dL ya da 44,2 $\mu\text{mol/L}$

Koagülasyon anormallikleri [uluslararası normleştirilmiş oran (INR) > 1,5 ya da aPTT > 60 saniye]

İleus (barsak sesleri yok)

Trombositopeni (< 100.000 μL^{-1})

Hiperbilirubinemi (plazma toplam bilirübini > 4 mg/dL ya da 70 $\mu\text{mol/L}$)

Doku perfüzyon değişkenleri

Hiperlaktatemi (> 1 mmol/L)

Azalmış kapiller yeniden dolum ya da deride beneklenme

Doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu kriterlerin herhangi birisinin enfeksiyona bağlı olduğunun düşünülmesi ağır sepsis olarak tanımlanmaktadır (1).

Tablo 2. Uluslararası Sepsis Tanımı Konferansında yapılmış doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu kriterleri

Sepsis kaynaklı hipotansiyon

Laboratuvar olarak normal değerlerin üstündeki laktat

Uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen 2 saatten daha fazla bir süre için $< 0,5$ mL/kg/saatlik idrar çıkışı

Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni yokluğunda $PaO_2/FiO_2 < 250$ ile akut akciğer hasarı

Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni varlığında $PaO_2/FiO_2 < 200$ ile akut akciğer

Kreatinin düzeyi $> 2,0$ mg/dL ($176,8 \mu\text{mol/L}$)

Billirubin düzeyi > 2 mg/dL ($34,2 \mu\text{mol/L}$)

Trombosit (PLT) sayısı $< 100.000 \mu\text{L}$

Koagülopati (INR $> 1,5$)

Yeterli sıvı tedavisine rağmen sepsisli hastalarda, sistolik arteriyel basıncın 90 mmHg 'nin altında olması, ortalama arter basıncının 65 mmHg 'nin altında olması veya kan basıncının bazal normal değerinden 40 mmHg kadar düşmesi septik şok olarak tanımlanmaktadır (1).

Sepsiste, enfeksiyon odağının tanısı, sorumlu patojenlerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık sonuçları; uygun antibiyotik rejiminin belirlenmesine, antibiyotik deeskalasyonu ve kaynak kontrolünün sağlanmasına olanak sağlamaktadır. Bu nedenle, antimikrobiyallerin uygulanmasından önce (>45 dakika) anlamlı bir gecikmeye neden olmuyorsa, uygun kültürlerin alınması önerilmektedir. İşlem hemen yapılamıyorsa örnekler dondurulabilmekte veya soğutulabilmektedir (1).

Perkütan ve vasküler kateterlerden en az iki set kan kültürü alınmasını önerilmektedir. Kalıcı kateteri olan (48 saatten fazla) hastalarda, her vasküler giriş kateterinin her bir lümeninden en az bir kan kültürü alınması önerilmektedir. Kan kültürleri farklı yerlerden alınıyorsa, aynı zamanda alınması önerilmektedir. Her iki kültürde aynı organizma saptanırsa, bu organizmanın sepsise yol açma olasılığı artmaktadır (57).

Solunum yolu sekresyonlarının kantitatif (veya yarı kantitatif) kültürleri ventilatör ilişkili pnömonide sıklıkla tavsiye edilmektedir. Fakat diagnostik değeri belirsiz kalmaktadır. Gram boyaları, özellikle solunum yolu örneklerinde, inflamatuvar hücrelerin varlığı (beş PMNL'den fazla/yüksek odaklı saha, on yassı hücreden az/düşük odaklı saha) ve mikroorganizmaların görünmesi ampirik antibiyotik seçimi için yol gösterici olabilmektedir (58).

Ayrıca, idrar, serebrospinal sıvı, yaralar veya enfeksiyon kaynağı olabilecek diğer vücut sıvıları gibi, başka bölgelerden kültürler (uygun olduğunda tercihen kantitatif), antibiyotik uygulamada anlamlı gecikme yapmıyorsa antimikrobiyal tedavi öncesinde alınmalıdır (1).

Antimikrobiyal direncin belirlenmesi ve patojenlerin daha hızlı saptanmasında, kültür bağımlı olmayan diagnostik yöntemlerin (polimeraz zincir reaksiyonu, kütle spektrometri, mikrodizi analizi) kullanımı tartışılmaktadır. Bu yöntemlerin, kültürü zor patojenlerde veya kültür örnekleri alınmadan ampirik antimikrobiyal uygulandığı klinik durumlarda, özellikle yararı vurgulanmaktadır. Klinik deneyim sınırlı kalmıştır ve kültür olmayan moleküler yöntemlerin standart kan kültür yöntemlerinin yerini alması önerilmeden önce, daha çok klinik çalışma ihtiyacı vurgulanmaktadır (59)

Sepsiste inflamasyon göstergesi olarak PCT ve CRP'nin kullanımı önerilmekte ve sepsis tanı kriterleri arasında yer almaktadırlar (1). PCT, kalsitonin hormonunun bir prohormonu olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (60). PCT tiroid C hücrelerinden salgılanmaktadır. 13 kD molekül ağırlığı olan, 116 aminoasit içeren bir polipeptiddir (61). PCT'nin serumda 20-24 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü olduğu bilinmektedir. PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyelerde saptanmaktadır ($<0,05\text{ng/ml}$). Enfeksiyon sırasında bu değer $0,5\text{ ng/ml}$ 'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml 'nin üzerine dahi çıkabilmektedir. Bu yanıt, PCT'i erken ve duyarlı bir gösterge haline getirmektedir. PCT sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri enfeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir (62, 63). Bu nedenle bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer,

karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da bilinmektedir. PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde PCT artışı gösterilememiştir (64). Sepsis sırasında PCT'nin patofizyolojik rolü hala tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda PCT' nin iNOS gen ekspresyonunu ve NO sentezini, endotoksin, TNF- α ve IFN- γ gibi in vitro olarak artırdığı bulunmuştur (65).

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında *S.pneumoniae*'nin somatik C-polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir. CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kd olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir (66). CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşmaktadır. Normal düzeyinin 100 ile 2000 katına kadar yükselebilmektedir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalmaktadır. Yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale dönmektedir (67). CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir (66).

CRP, PCT'ye benzer şekilde enfeksiyonlarda ve özellikle de bakteriyel enfeksiyonlarda yükselmektedir. CRP, enfeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilir. Ancak, PCT'den farklı olarak hafif inflamatuvar reaksiyonlar da CRP'yi uyarabilmektedir. CRP plazma düzeyleri viral enfeksiyonlar, transplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda yükselebilmektedir. Ciddi enfeksiyonlar, sepsis gibi enfeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı PCT'den yüksek, ancak özgüllüğü daha düşük bulunmaktadır. Bu yüksek duyarlılık bazı klinik durumlarda yararlı olabilse de yoğun bakım hastalarında bir sakınca olarak yorumlanmaktadır. Bunun nedeni, enfeksiyon düzeldiği ya da septik tablo gerilediği halde CRP düzeylerinin hala yüksek değerlerde ölçülebilmesidir (68).

Enfeksiyonun ayırıcı tanısında invazif kandidiazis olduğu zaman 1,3 β -D-glukan analizi, mannan ve anti-mannan antikor analizlerinin kullanımı önerilmektedir (1). Önerilen bu testler, standart kültür metodlarından anlamlı olarak daha erken pozitif sonuçlar vermektedir. Fakat yalnız kolonizasyon ile yanlış pozitif sonuçlar olabilmektedir (69).

Enfeksiyonun potansiyel kaynağını saptamak için girişimlerin acil bir şekilde yapılması tavsiye edilmektedir. Yabancı cismin çıkarılması ya da drenaj gerektiren enfeksiyon kaynağını kontrol edilecek tanısal çalışmalarda, tedavi yanıtını artırmak amaçlanmaktadır. Ancak transport ve invazif işlemler göz önüne alınarak, yarar-zarar gözetilerek yapılması önerilmektedir. Ultrason gibi yatak başı çalışmalar hasta transportunu önlediği için tercih edilebilmektedir (1).

2.1.6.TEDAVİ

2.1.6.1.Başlangıç Resüsitasyonu

Hipoperfüzyon fark edildiğinde başlanması ve kantitatif resüsitasyonu önerilmektedir. Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu, başlangıç sıvı yüklemesi sonrasında devam eden hipotansiyon veya kan laktat konsantrasyonunun ≥ 4 mmol/L olması olarak tanımlanmaktadır. Resüsitasyonun ilk 6 saati süresince, santral ven basıncı (SVB) 8–12 mm Hg, OAB (ortalama arteriyel basınç) ≥ 65 mm/Hg, idrar çıkışı $\geq 0,5$ mL/kg/saat, superior vena kava oksijenasyon satürasyonu %70 veya mikst venöz oksijen satürasyonu %65 üzerinde olması ve yüksek laktat seviyeleri olan hastalarda laktatı normale getirmek resüsitasyon hedefleri olarak önerilmektedir.

Resüsitasyonun ilk 6 saati süresince, intravasküler volüm durumu ve sıvılara yanıtın belirteci olarak SVB (santral ven basıncı)'ye sınırlamalar olmasına rağmen, düşük SVB genellikle, sıvı yüklemesine pozitif yanıtı güvenilir şekilde destekleyici olabilmektedir. Oksijen satürasyonunun aralıklı veya sürekli ölçümleri kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir. Devam eden doku hipoperfüzyonu varlığında, uygun intravasküler volüm dolgunluğu ile birlikte superior vena kava oksijenasyon satürasyonu $< \%70$, mikst venöz oksijen satürasyonu $\leq \%65$ olacak şekilde devam ederse, dobutamin infüzyonu (maksimum 20 $\mu\text{g/kg/dk}$ 'ya kadar) veya %30 veya daha fazla hematokrit değerine erişmek için eritrosit transfüzyonu önerilmektedir (1).

2.1.6.2. Antimikrobiyal Tedavi

Tedavi amacı, septik şokun ve ağır sepsisin doğrulanmasının ilk saati içinde etkin intravenöz antimikrobiyallerin uygulanması olarak belirtilmektedir.

Olası tüm patojenlere karşı etkinliğe sahip ve sepsis kaynağı farz edilen dokulara uygun konsantrasyonlarda geçebilen, bir veya daha fazla ilaçla ampirik tedavi başlanması gerektiği vurgulanmaktadır. Ampirik antimikrobiyal tedavi seçimi, ilaç intoleransı, son alınan antibiyotikler (önceki 3 ay), altta yatan hastalık, klinik sendromu içeren hasta anamnezi ile hastanede ve toplumda önceden hastayı enfekte veya kolonize ettiği belgelenmiş patojenlerin duyarlılık modeli ile ilişkili olan kompleks konulara dayanmaktadır.

Antimikrobiyal rejimin, süperenfeksiyonları ve direnç gelişimini önlemek, toksisiteyi ve maliyeti azaltmak için antibiyotik daraltma anlamında günlük değerlendirilmesi önerilmektedir.

Başlangıçta septik görünen fakat sonrasında enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda, ampirik antibiyotiklerin kesilmesinde, hekime yardım için düşük PCT seviyeleri veya benzer belirteçlerin kullanılmasının yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Sepsisli nütropenik hastalarda ve *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* gibi tedavisi zor, çoklu ilaç dirençli bakteriyel patojenlerin olduğu hastalarda kombine antibiyotik tedavisi uygulanması vurgulanmaktadır.

Ampirik kombinasyon tedavisi 3-5 günden fazla uygulanmamalı, antibiyotik duyarlılık sonucu ile en uygun tekli antibiyotik tedavisine daraltma yapılması önerilmektedir.

Tedavi süresi genellikle 7–10 gün olarak belirlenmiş olup; yavaş klinik yanıt, drene edilemeyen enfeksiyon odağı, *S. aureus* bakteriyemisi; bazı fungal veya viral enfeksiyonlar veya nötropeniye içeren immunolojik yetersizlikleri olan hastalarda daha uzun süreler önerilmektedir (1).

2.1.6.3.Kaynak Kontrolü

Tanı konulduktan sonraki 12 saat içinde kaynak kontrolü için girişimin yapılmasını tavsiye edilmektedir.

Ağır sepsisle seyreden tüm hastaların;

- Enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmesi
- Olası kaynak kontrol tedbirini özellikle abse veya lokal enfeksiyonun drenajı
- Enfekte nekrotik dokunun debritlemesi
- Potansiyel enfekte cihazın ya da mikrobiyal kontaminasyonun devam ettiği bir kaynağın ortadan kaldırılması ve kontrol altına alınması önerilmektedir.

Potansiyel enfeksiyon kaynağı olarak enfekte peripankreatik nekroz saptandığında, canlı ve cansız dokuların uygun sınırı oluşana kadar kesin girişimin ertelenmesi önerilmektedir.

Ağır septik hastada kaynak kontrolü gerektiğinde, en az fizyolojik travma yaratacak olan etkin girişim uygulanması önerilmektedir. İntravasküler girişim materyali ağır sepsis veya septik şokun olası kaynağı ise diğer vasküler girişim sağlandıktan sonra, hemen çıkarılması tavsiye edilmektedir (1).

2.1.6.4. Enfeksiyonun Önlenmesi

Dikkatli enfeksiyon kontrol uygulamaları (el yıkama, uzman hemşire bakımı, kateter bakımı, bariyer önlemleri, hava yolu yönetimi, yatak başının kaldırılması, subglottik aspirasyon), sepsiste sağkalım kampanyasındaki bakım önerilerinde olduğu gibi, septik hastaların bakımı sırasında başlatılması önerilmektedir (70)

Selektif oral ve dijestif dekontaminasyon, ventilatör ilişkili pnömoni insidansını azaltıcı yöntem olarak araştırılmaktadır. Oral klorheksidin glukonatın, ağır sepsisli YBÜ hastalarında, ventilatör ilişkili pnömoni riskini azaltmak için orofarengeal dekontaminasyon şekli olarak kullanılması önerilmektedir (1).

2.1.6.5. Sıvı tedavisi

Kolloid solüsyonlarının kristalloid solüsyonlarla karşılaştırıldığında, kolloidlere ait harcama gideri de dâhil edildiğinde, belirgin bir yararının bulunmayışı; ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda başlangıç sıvı resüsitasyonunda kristalloid solüsyonlarının kullanımını desteklemektedir.

Ağır sepsiste ve septik şokta hidroksietil nişastanın sıvı resüsitasyonunda kullanımı önerilmemektedir. Albumin ağır sepsiste ve septik şokta önemli miktarda kristalloid ihtiyacı olan hastalarda önerilmektedir.

Sepsis ilişkili doku hipoperfüzyonu nedeniyle, hipovolemi şüphesi olan hastalarda en az 30 mL/kg kristalloid (bunun bir kısmı albumin ile karşılanabilir) miktarına ulaşacak şekilde başlangıç sıvı yüklemesi yapılması önerilmektedir.

Sıvı yüklemesi esnasında dinamik (nabız basıncında, atım hacminde değişme) veya statik (arterial basınç, kalp hızı) değişkenler üzerinden

hemodinamik iyileşmeyi görene kadar sıvı uygulamasına devam edilmesi önerilmektedir (1).

2.1.6.6.Vazopresörler

Vazopresör tedavisinde ilk önce OAB'nin 65 mmHg'ye çıkartılması önerilmektedir. Vazopresör tedavi hipovolemi henüz çözülmemiş olsa dahi yaşamı devam ettirmek ve yaşamı tehdit eden hipotansiyon varlığında perfüzyonu sağlamak için gerekmektedir. OAB'nin eşik değerinin altında kritik vasküler yataklarda otoregülasyon kaybolabilmekte ve perfüzyon doğrusal olarak basınca bağlı olabilmektedir. Bununla birlikte bazı hastalarda vazopresör tedavi minimal perfüzyon basıncı elde etmek ve yeterli akımı sağlayabilmek için de kullanılmaktadır. Bölgesel ve global perfüzyonun değerlendirmesine yönelik kan basıncı, kan laktat konsantrasyonu, cilt perfüzyonu, mental durum ve idrar çıkışı önemli görülmektedir.

Septik şoktaki hastalarda yeterli sıvı resüsitasyonu hemodinamik yönetimin en önemli unsurudur ve ideal olarak vazopresörler, inotroplardan önce gerçekleştirilmelidir; bununla birlikte vazopresörler ağır şoktaki hastalarda, diyastolik kan basıncı oldukça düşük olduğunda, erken dönemde acil önlem olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar uygulanırken diğer yandan sıvı resüsitasyonuna devam edilerek vazopresörleri sonlandırılması gerekmektedir.

Noradrenalin birinci tercih vazopresör olarak önerilmektedir. Yeterli kan basıncını sağlayabilmek için ek ajana ihtiyaç duyulduğunda adrenalin kullanılmaktadır. Vazopressin (0,03 U/dk'nın üstünde) hedef OAB'a ulaşma amaçlı veya noradrenalinin dozunu azaltmak amaçlı noradrenaline

eklenebilmektedir. Düşük doz vazopressin sepsis ilişkili hipotansiyonun tedavisinde tek başına başlangıç vazopresör olarak önerilmez ve yeterli OAB'ye diğer vazopresör ajanlarla ulaşılamaz ise vazopressinin 0,03-0,04 U/dk'dan daha yüksek dozların kurtarma tedavisi olarak tercih edilmesi önerilmektedir. Dopamin, noradrenaline alternatif bir vazopresör ajan olarak; taşiaritmi riski düşük olan ve gerçek veya rölatif bradikardisi olan hastalar gibi oldukça seçilmiş küçük bir hasta grubunda önerilmektedir. Alfa-adrenerjik etkiye sahip olan fenilefrin, noradrenaline bağlı ciddi aritmilerin gelişmesi, kalp debisinin yüksek olduğunun bilinmesi veya hedef OAB'ye ulaşmada diğer vazopresör ajanlar yetersiz kaldığında kurtarıcı tedavi olarak kullanılması önerilmektedir.

Vazopresör ihtiyacı olan tüm hastalara olanaklar mevcut ise mümkün olan en kısa zamanda arteriyal kateter yerleştirilmesi önerilmektedir (1).

2.1.6.7. İnotropik tedavi

Miyokardiyal disfonksiyon, artmış kardiyak dolum basıncı ve düşük kalp debisi veya yeterli intravasküler volüme ve yeterli OAB'a ulaşılmış olmasına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi durumunda dobutamin infüzyonu 20 µg kg-1 dk-1'nin üzerinde uygulanmalı veya vazopresörlere eklenmesi önerilmektedir (1).

2.1.6.8. Kortikosteroidler

Erişkin septik şok hastalarının tedavisinde, yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedavisi ile hemodinamik stabilite sağlandıysa intravenöz hidrokortizon kullanılması gerekmemektedir. Ancak hemodinamik stabiliteye ulaşılamadıysa intravenöz hidrokortizonun günlük 200 mg dozunda verilmesi

önerilmektedir. Steroid tedavisi alan hastalarda vazopresör ihtiyacı ortadan kalktığında steroid azaltılmalı, şok olmadığı sürece kullanılmaması önerilmektedir (1).

2.1.6.9. Kan Ürünü Uygulaması

Doku hipoperfüzyonu ortadan kalktığında; miyokardiyal iskemi, ciddi hipoksemi, akut kanama veya iskemik koroner arter hastalığı gibi hafifletici nedenlerin olmadığı erişkin hastalarda hemoglobin konsantrasyonu $<7,0$ g/dL'ye düştüğünde hedef hemoglobin konsantrasyonu olan 7,0-9,0 g/dL'e ulaşmak için kırmızı kan hücresi transfüzyonunu önerilmektedir.

Ağır sepsisli hastalarda PLT (trombosit) seviyesi ≤ 10.000 mm³ olduğunda belirgin bir kanama olmaması durumunda veya önemli oranda kanama riski varken PLT seviyesi ≤ 20.000 mm³ olduğunda profilaktik olarak trombosit verilmesi önerilmektedir. Aktif kanama, cerrahi veya invaziv işlem durumlarında daha yüksek PLT seviyesi (≥ 50.000 mm³) önerilmektedir. Kanaması olmayan veya invaziv bir girişim planlanmayan hastalarda pıhtılaşmayla ilgili anormal laboratuvar değerlerini düzeltmek için taze donmuş plazma, intravenöz immünglobulin, antitrombin uygulaması önerilmemektedir (1).

2.1.6.10. Sepsis ilişkili Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)'nda mekanik ventilasyon

Sepsise bağlı ARDS'de klinisyenlerin 6 mL/kg (tahmini vücut ağırlığına göre) tidal volüm hedeflemelerini önerilmektedir. ARDS'li hastalarda ölçülen plato basıncı ve pasif olarak inspiryum yapan akciğerde başlangıç üst limit plato basıncı hedefi ≤ 30 cmH₂O olması tavsiye edilmektedir. Pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) ekspiryum sonunda alveolar kollapsı (atelektotravma) önlemek için

uygulanmaktadır. Sepsis ilişkili orta veya ağır ARDS’de yüksek PEEP (pozitif end-ekspiratuar basınç) değerlerine dayalı strateji kullanılmaktadır. ARDS’de PEEP’i yükseltmek akciğer ünitelerinin gaz değişimine katılacak şekilde açık kalmasını sağlamaktadır. PEEP ister endotrakeal tüp isterse de yüz maskesiyle uygulansın PaO₂’yi yükselttiği bilinmektedir.

Ağır refrakter hipoksemisi olan sepsisli hastalarda rekrutment manevraları uygulanmaktadır. PaO₂/FiO₂ oranı ≤ 100 mmHg olan sepsis ilişkili ARDS’li hastalarda pron pozisyonu uygulanmaktadır.

Mekanik ventilatör desteği altındaki sepsis hastalarının yatak başları, aspirasyon riskini sınırlandırmak ve ventilatör-ilişkili pnömoni gelişimini engellemek için 30-45 derecede olacak şekilde ayarlanması önerilmektedir.

Ağır sepsisli mekanik ventilasyon ile ventile edilen hastaların mekanik ventilasyondan ayrılabilme kabiliyetlerini değerlendirmek için weaning protokolü olarak düzenli bir şekilde spontan solunum denemeleri yapılması önerilmektedir. Uyandırılabilir, hemodinamik olarak stabil (vazopresör ajan yok), düşük ventilatuvar ve ekspiryum sonu basınç ihtiyacı ve yüz maskesi veya nazal kanül ile güvenli bir şekilde sağlanabilecek düşük FiO₂ ihtiyacı olan hastalara spontan solunum denemeleri başarılı ise ekstübasyon önerilmektedir (1).

2.1.6.11.Sedasyon, analjezi ve nöromusküler blokaj

Mekanik olarak ventile edilen sepsisli hastalarda devamlı veya aralıklı sedasyon belirli bir titrasyon dozunu hedefleyerek minimize edilmesi önerilmektedir. ARDS’nin olmaması durumunda mümkün ise uzamış

nöromusküler blokaj riskinden ötürü nöromusküler bloke edici ajanlardan kaçınılması önerilmektedir (1).

2.1.6.12. Glukoz kontrolü

Ardışık iki kan şekeri seviyesinin >180 mg/dL olduğunda insülin uygulamasına başlanması önerilmektedir. Glukoz değerleri ve insülin infüzyon hızı sabitlenene kadar kan şekeri değerleri her 1-2 saatte bir kontrol edilmeli daha sonra her 4 saatte bir bakılmalıdır (1).

2.1.6.13. Renal replasman tedavisi

Devamlı renal replasman tedavisi ve aralıklı diyaliz tedavilerinin şiddetli sepsis ve akut böbrek yetmezliği tablosundaki hastalarda kullanıldıklarında benzer kısa süreli sağkalım oranlarını sağladıkları için eş değer oldukları düşünülmektedir. Hemodinamik olarak stabil olmayan septik hastalarda sıvı yönetimini kolaylaştırmak için devamlı tedavi yöntemi kullanılmaktadır (1).

2.1.6.14. Bikarbonat tedavisi

Hipoperfüzyona bağlı laktik asidemide $pH \geq 7,15$ olduğunda hemodinamiyi iyileştirmek ya da vasopressör ihtiyacını azaltmak için sodyum bikarbonat verilmesi önerilmemektedir (1).

2.1.6.15. Derin ven trombozu profilaksisi

Şiddetli sepsis hastalarında venöz tromboemboliye karşı günlük farmakoprofilaksi uygulamasının günlük subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin ile sağlanmasını önerilmektedir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı için kontraendikasyon olan septik hastalarda, kontraendikasyon yoksa dereceli kompresyon veya aralıklı kompresyon cihazları gibi mekanik profilaktik tedaviler önerilmektedir (1).

2.1.6.16. Stres ülser profilaksisi

Kanama risk faktörlerine sahip ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda stres ülser profilaksisi olarak H₂ reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörleri kullanılmalıdır (1).

2.1.6.17. Nütrisyon

Ağır sepsis/septik şok teşhisinden sonraki ilk 48 saatte tolere ettiği sürece, yalnızca intravenöz glukozdan ziyade oral veya gerekli ise enteral nütrisyon uygulanması önerilmektedir. İlk haftada alması gereken kaloringin tamamını vermekten sakınılmalı, düşük doz nütrisyon önerisinden biraz daha fazla bir kaloriye ulaşılması (günlük 500 kaloringin üstünde) ve tolere ettiği sürece kalori miktarı artırılması önerilmektedir.

Ağır sepsis/septik şok teşhisinden sonraki ilk 7 günde intravenöz glukoz ve enteral nütrisyon, tek başına total parenteral nütrisyona veya parenteral nütrisyon ile enteral nütrisyonun kombinasyonuna tercih edilmektedir (1).

2.2.NEOPTERİN

2.2.1. NT Tarihçesi

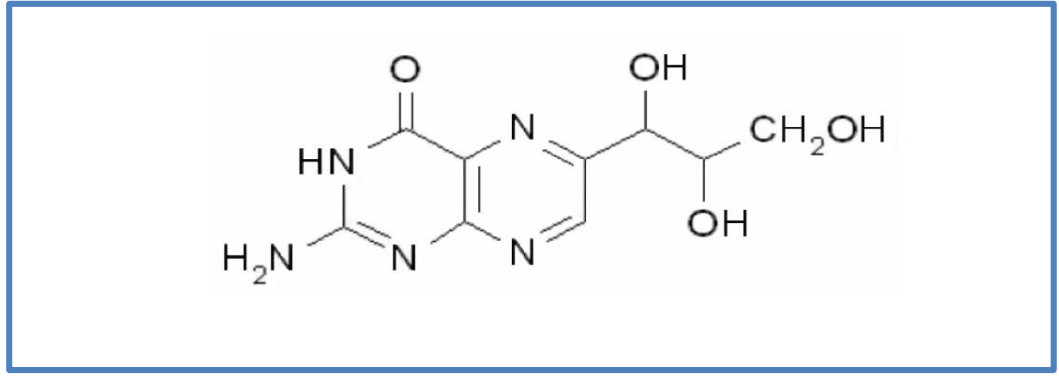
NT, insan monosit ve makrofajlarının IFN- γ ile uyarılması sonucu salınan bir pteridindir (71-75).

Pteridinlerle ilgili çalışmalar ilk olarak 1889 yılında başlamıştır. Lepidoptera (pul kanatlılar, kelebekler) kanatlarından izole edilen pigmentlerin yapılarının aydınlatılmasından sonra bu pigmentlere kanat anlamındaki Yunan kökenli pteron kelimesinden esinlenerek ‘pteridin’ ismi verilmiştir. Pteridin, pirazin ile pirimidin halkasının birleşmesinden oluşmuştur (72, 74, 76).

NT ilk kez 1963 yılında arı larvalarında, işçi arılarda ve arı sütün içeriğinde keşfedildiği ve kimyasal yapısının tanımlandığı bazı derlemelerde vurgulanmıştır (74, 77). Pteridin grubuna ait yeni bir molekül olması nedeniyle de “neopterin” (neo: yeni) olarak isimlendirilmiştir. İnsanda ise ilk kez 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından 500 litre idrardan 25 miligram NT elde edilmiştir. 1979 yılında kanser hastalarında ve viral enfeksiyonu olanlarda idrarla yüksek NT atılımı rapor edilmiş ve 1982-1983’de ilk kez in vitro olarak insan periferel kan mononükleer hücrelerinden mitojenik ve alloantijenik uyarıyı takiben sentez edildiği gösterilmiştir (71, 72, 77). 1984 yılında bir in vitro çalışmada INF-γ’nın makrofajlardan büyük miktarlarda NT üretimine yol açığı bildirilmiştir (78). Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada NT üretiminin hücreseel immun aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış olup NT düzeyleri ile enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (71, 73, 74).

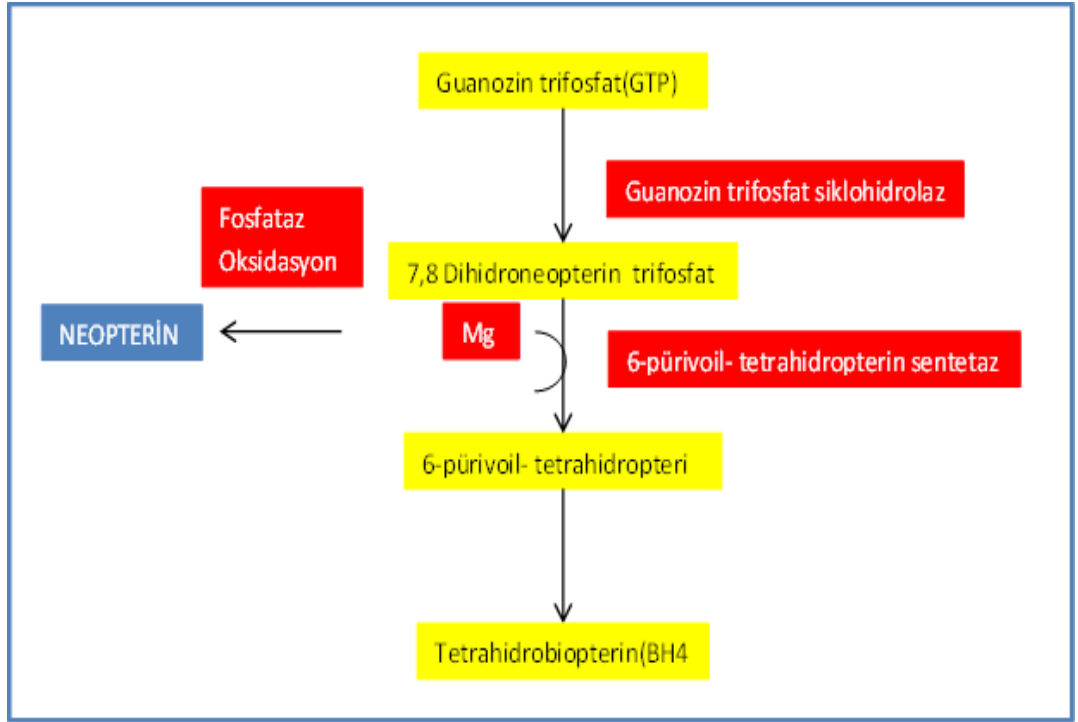
2.2.2. NT Biyosentezi

NT, 2-amino-4-okso-6-(1',2',3'-trihidroksipropil) pteridin yapısındadır. Kapalı formülü $C_9H_{11}N_5O_4$ tür. Moleküler ağırlığı düşük olup 253,22 daltondur (Şekil 1) (74, 79).



Şekil 1. Neopterinin açık formülü

NT, aktive makrofajlar ve monositler tarafından, guanozin trifosfat siklohidrolaz-I enziminin yardımıyla guanozin trifosfattan (GTP) sentezlenmektedir. Bu basamağın hız sınırlayıcı basamak olduğu düşünülmekte ve endotoksinler gibi bakteriyel ürünler ve interferonlar tarafından kuvvetle etkilenmektedir (74, 78). GTP (guanozin trifosfat)'den oluşan 7,8-dihidroNT trifosfat, pteridin biyosentez yolunun en önemli ara ürünüdür. Bu madde daha sonra konjuge pteridin türevleri ile konjuge olmayan pteridin türevlerine dönüşmektedir. 7,8-dihidroNT trifosfat, magnezyum bağımlı 6-piruvoyl-tetrahidropterin sentetaz tarafından kararlı olmayan 6- piruvoyl-tetrahidropterine, bu madde de 5, 6, 7, 8-tetrahidrobiopterine (BH_4) çevrilmektedir (Şekil 2)(74, 79).

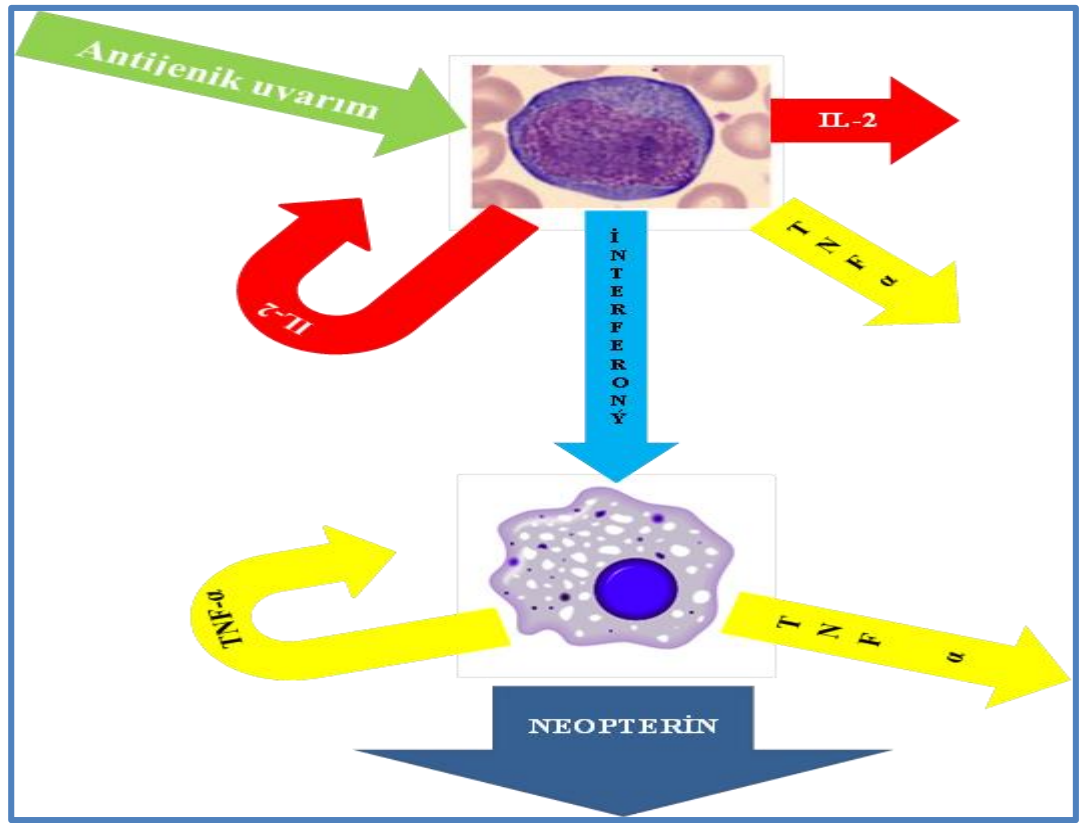


Şekil 2. Neopterinin sentez basamakları

Bütün insan hücreleri, GTP'den BH₄ oluşturmaktadır. Ancak, 6 piruvoiltetrahidropterin sentetaza sahip olmayan monosit ve makrofaj hücrelerinde, 7,8-dihidroNT trifosfatın hidrolizi ve oksidasyonu sonucu NT oluşmaktadır (79).

IFN- γ makrofajlarda GTP siklohidrolaz I aktivitesinin en güçlü indükleyicisi olup, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Hücrel immün yanıt sırasında aktive T lenfositler tarafından IFN- γ salınımı ve NT üretimi uyarılmaktadır. NT konsantrasyonu IFN - γ aktivitesini yansıttığı için sistemik immün aktivasyonun göstergesi olduğu, dolayısıyla da IFN - γ 'yı oluşturan T lenfositleri ve doğal öldürücü hücrelerinin de

aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. 7,8-dihidroNT ve NT oranı sabittir. Bu nedenle NT konsantrasyonu in vivo GTP siklohidrolaz I aktivitesinin, dolayısıyla da makrofaj aktivasyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Endotel hücreler, B-lenfositler veya böbrek hücreleri gibi hücre tiplerinde de NT oluşumu gösterilmiştir; ancak monosit ve makrofajlara oranla oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3) (80).



Şekil 3. IFN- γ , TNF- α uyarımı ile makrofajlardan neopterin salınımı

2.2.3.NT’ nin Klinik Önemi

Vücut sıvılarında NT ölçümü, hücresel immün yanıt düzeyi hakkında bilgi vermekte ve hastalık progresyonunu tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. Vücut

sıvılarında NT ölçümü hücrel immün yanıtın durumu hakkında bilgi sağlar ve sıklıkla hastalığın progresyonunu öngörmeye yardımcı olmaktadır (71).

NT salınımı T hücre proliferasyonunun maksimum seviyeye erişmesinden 3 gün önce başlamaktadır. Spesifik antikorların ortaya çıkmasından 1 hafta kadar önce NT üretiminde bir artış izlenebilmektedir. Bu nedenle NT erken dönem inflamasyon belirteci olarak klinik kullanılabilmektedir (81).

T lenfosit, yabancı bir madde ile karşılaştığında lenfokin deneni $INF-\gamma$ gibi farklı mediyatörler üretmeye başlamaktadır. $INF-\gamma$ daha sonra monosit ve makrofajları NT üretmeleri için uyarmaktadır. IL-2 ve IL-12 de NT yapımını artırmaktadır. NT, inert bir maddedir ve yarı ömrü sadece böbrekten atılımına bağlıdır. Bu nedenle diğer sitokinlere göre immün sistemin durumunu göstermede daha anlamlı olabilmektedir. Ayrıca NT tek başına bir sitokin ölçümünün aksine tüm immün sistemin aktivitesi ve hücreler arası ilişki ile ilgili bilgi vermektedir. Örneğin $INF-\gamma$ lokal olarak üretilir ve hedef hücreye hemen bağlandığı için kan düzeyleri düşük olabilmektedir. Ancak NT’de sistemik dolaşıma geçtiği için böyle bir problem yaşanmamaktadır. Artmış NT konsantrasyonları yoğun monosit/makrofaj aktivitesinin görüldüğü hastalıklarda izlenmektedir. Yapılan birçok çalışma sonucunda viral, bakteriyel enfeksiyonlarda, septik şok, birçok malignitede, romatoid artrit, sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarda koroner arter hastalığı ve nefropatilerde kan ve vücut sıvılarında NT seviyesinin arttığı gösterilmektedir (82).

Yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC), radyoimmünassay (RIA) ve ELISA (Enzim Linked Immüno Assay) gibi birkaç şekilde vücut sıvılarında NT ölçülebilmektedir (83). İdrarda neopterin ölçümü genellikle HPCL yöntemi ile yapılırken diğer örneklerde ELISA veya RIA kullanılmaktadır.

Sağlıklı yetişkin serumunda yaklaşık 2,6-8,7 nmol/L NT bulunmaktadır. Sağlıklı erişkin bireylerde serum NT düzeylerinin üst limiti 10 nmol/L olarak kabul edilmektedir. NT, 24 saatlik süre içinde idrarla sabit oranda atılmaktadır. Ayrıca herhangi bir hücresel immünite aktivasyonu söz konusu değilse NT düzeylerinin yıl boyunca normal sınırlarda kaldığı saptanmıştır (84).

2.2.4. NT'nin Fizyolojik Rolü

NT, sadece yardımcı T hücresi 1(TH 1) aracılı hücresel immun sistemin bir göstergesi değil, konak savunma reaksiyonlarında da fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları olan bir sitokindir (74).

Yapılan pek çok çalışmada reaktif oksijen metabolitleriyle etkileşimin ve oksidatif stresin NT ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. NT, invaziv patojenlere karşı vücutta oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin sitotoksik etkilerini artırarak savunmada önemli rol oynamaktadır. Uygun hücresel çevre içinde, sellüler redoks durumunu, üretim, salınım, stabilite veya reaktif oksijen ve de nitrojen metabolitlerinin etkisini artırarak etkilemektedir. Böylece NT, IFN- γ 'nın stimüle ettiği monosit, makrofaj ve muhtemelen monositten köken alan dentritik hücrelerin ekstrasellüler sitotoksik savunma mekanizmasının bir parçası durumuna gelmektedir. Serum NT düzeylerinin artışı ile inflamasyon, enfeksiyon

ve malignitenin şiddetinin artması, NT'nin savunma sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir (85).

NT'nin antioksidan özelliği de vardır. 7,8 dihidroNT yüksek konsantrasyonlarıyla oksidan ve antioksidan dengeyi bozmakta ve ortaya çıkan antioksidan etki, insan hücrelerinin apoptozisine yol açabilmektedir (85).

2.2.5.Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlarda serum NT düzeyleri yüksek bulunmaktadır. En yüksek NT konsantrasyonları septik komplikasyonların varlığında görülmektedir (72, 75). Sepsisli hastalarda NT düzeyleri ile mortalite arasında da anlamlı bir ilişki gösterilmektedir. Ancak serum NT düzeyleri, inflamasyon ile enfeksiyon ayırımında yetersiz kalabilmektedir (86).

Özellikle intrasellüler bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda, savunmadan sorumlu IFN- γ olduğundan, bu tür enfeksiyonlarda yüksek serum NT düzeyleri görülebilmektedir (77).

Akciğer ve plevra tüberkülozunda da NT'in ayırıcı tanıda yararlı olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca, yine söz konusu hastalarda serum NT konsantrasyonu, eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı artışı ile de korelasyon göstermekte ve NT düzeylerinin, hastaların klinik değişimini radyolojik incelemelerden bile daha hızlı yansıttığı bildirilmektedir (87). *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu enfeksiyonlarda hücrel immünite ana rol oynamaktadır. Dolayısıyla akciğer tüberkülozunda hastalık reaktivasyonu ve tedaviye direnç gelişimiyle serum NT üretiminde artış saptanmakta ve bu

durum klinisyene hastalık progresyonu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede fayda sağlayabilmektedir (75).

Aktif lepralı hastalarda serum NT düzeylerinde yükselme gözlenebilmekte ve tersine immünsupresif tedavi süresince azalmaktadır (72).

Brusellozda tedavi sonrası dönemde tedaviye yanıtı olmayan hastaların serum NT düzeyleri ile tedaviye yanıtı olan hastaların serum düzeyleri karşılaştırılan bir çalışmada, tedaviye yanıtı olmayan hastalarda daha yüksek serum NT düzeyleri tespit edilmektedir. Bu nedenle NT düzeylerinin tedaviye yanıtı değerlendirmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği görüşüne varılmaktadır (88).

2.2.6.Viral Enfeksiyonlar

Artmış NT seviyeleri bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda olduğu kadar insan bağışıklık yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus – HIV), sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, influenza, hepatit-B ve hepatit-C gibi virüslerin yol açtığı enfeksiyonlarda da görülebilmektedir (72).

Vücut sıvılarında yükselmiş NT düzeyleri enfeksiyon süresinin sonunda klinik semptomlar başlamadan hemen önce saptanmakta ve klinik semptomların başlamasıyla birlikte belirgin bir artış göstermektedir. En yüksek düzeyleri virüse karşı spesifik antikor tespitinden hemen öncesinde saptanmaktadır. Konvelesan dönemde nötralizan antikorların ortaya çıkışından sonra ise azalarak normale döndüğü görülmektedir (89).

Kazanılmış immün yetmezlik sendromlu (AIDS=Acquired Immune Deficiency Syndrome) hastalarda ve hastalığın prodromal safhası olan lenfadenopati sendromlu hastalarda serum NT konsantrasyonu dramatik olarak yükselmektedir. Asemptomatik seropozitif hastalarda bile yüksek NT düzeyleri saptanabilmektedir (85).

Seropozitif HIV-1 asemptomatik hastalarda yapılan bir çalışmada, serum ve idrarda NT düzeyi artışı saptanmış, hastaların 3 yıllık izlemleri sonucu AIDS (Kazanılmış immün yetmezlik sendromu - Acquired Immune Deficiency Syndrome) gelişen hastalarda hem serum hem de idrar NT düzeylerinin daha da yükseldiği görülmektedir. Bu nedenle NT'nin hastalık progresyonunu gösteren prediktif bir belirteç olduğu sonucuna ulaşılmaktadır (90).

Hepatit B virüs enfeksiyonunda ortaya çıkan klinik tablodan T hücre ve makrofajların rol aldığı immün yanıt sorumludur ve bu immün yanıt sırasında aktive olmuş makrofajlardan NT salınımı gerçekleşmektedir. Serum ve idrar NT düzeylerinin hem akut hem de kronik hepatit B enfeksiyonunda arttığı gösterilmektedir (91).

2.2.7. Paraziter Enfeksiyonlar

Malarya ve şistozomiazis gibi paraziter enfeksiyonlarda da NT düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Kapsamı

Bu çalışmaya Nisan 2012 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları YBÜ’de solunum yetmezliği nedeniyle takip edilen ve invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 18 yaşın üzerinde bütün hastalar dâhil edilmiştir. 45 hasta; 1992 yılı ACCP/ SCCM uzlaşısı konferans kriterlerine uygun olarak sepsis olanlar ve olmayanlar ve mortalite durumuna göre gruplandırılarak incelenmiştir.

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma tanımlayıcı-kesitsel tipte bir araştırmadır.

3.3. Hasta Seçimi

Araştırmanın evrenini Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları YBÜ’de 15.04.2012 ile 15.12.2012 tarihleri arasında takip edilen solunum yetmezliği nedeniyle invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı gösteren, klinisyen tarafından bronkoskopi yapılarak BAL (bronkoalveolar lavaj) örneği alınan 18 yaşından büyük tüm hastalar oluşturmaktadır.

3.4. Örnek Toplama Yöntemleri

Çalışmaya toplam 45 hasta dahil edilmiştir. Yoğun bakım yatışının 2. günü 45 hasta; 8. günü ise (5 hastanın taburcu olması, 6 hastanın ölmesi, 5 hastanın ekstübe olması nedeniyle) 29 hasta değerlendirilmiştir. Toplam 45 hasta 74 kez değerlendirilerek sepsis atakları incelenmiştir. Hastaların enfeksiyon odaklarına yönelik yoğun bakım yatışlarının ortanca 2. ve 8 günlerinde klinisyen

kararıyla alınan; idrar, yara yeri, BAL, kateter içi, periferik kan kültürleri laboratuvar arşivinden kaydedilmiştir.

Normal biyolojik süreçler, patolojik süreçler veya terapötik bir işleme karşı farmakolojik cevabın göstergesi olabilen objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi yapılabilen özelliklere biyobelirteç denilmektedir. Çalışmamızda biyobelirteç olarak; NT (neopterin), PCT (prokalsitonin), CRP (C-reaktif protein), albumin, kreatinin, INR(international normalized ratio), ALT (alanin aminotransferaz) ile beyaz küre (BK) ve trombosit (PLT) sonuçları sepsis tanısında ve prognozunda kullanılmak üzere hasta dosyasından kaydedilmiştir.

Kan ve BAL örnekleri direkt mikroskopik inceleme ve mikrobiyolojik kültür yapıldıktan sonra NT çalışılması için -80 °C 'de muhafaza edilmiştir. BAL ile eş zamanlı alınan kanlar, antikoagülan içermeyen tüpe alınmış, en geç yarım saat içinde 3.000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar ve BAL örnekleri çalışılncaya kadar -80 °C' de saklanmıştır. Her örnek çalışma gününde çözünmüştür.

3.5 NT ölçümü

3.5.1.NT analizi

İnsan serum, plazma, idrar ve hücre kültür supernatantında NT'nin niceliksel olarak belirlenmesi için yarışmalı ve NT'ye yüksek afinite, benzersiz özgüllükte monoklonal antikor bazlı ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitiyle (Immunoguide, Ankara, Türkiye) kullanılmıştır. Kullanılan kitin saptayabildiği en düşük NT konsantrasyonu 1 nmol/L; kitin test içi değişkenliği

(*intraassay CV*) <8,2-54 nmol/L; testler arası değişkenliği (*interassay CV*) <8, 2-55 nmol/L'dir.

3.5.2 NT ELISA kit içinde bulunan malzemeler

1. Mikrotitre plaka; 96 kuyucuklu (12x8 lik) (fare IgG'sinin Fc fragmanına spesifik keçi IgG' si ile kaplı)
2. 6x0,5 ml standart NT (A-F); (0, 2, 6, 18, 54,162 nmol/L) Her bir standart NT'siz serum (insan ve sığır) içerisinde hazırlanmıştır. Işıktan korunarak kullanıma hazır bir şekilde saklanmıştır. İçerisinde NT ve koruyucu madde olarak bulunmaktadır.
3. 2x0,5 ml düşük ve yüksek kontroller; düşük kontrol: 4 nmol/L NT, yüksek kontrol: 25 nmol/L NT. Işıktan korunarak kullanıma hazır bir şekilde saklanmıştır. İçerisinde insan serumu ve koruyucu madde olarak bulunmaktadır.
4. 1x6 ml enzim konjugatı; Işıktan korunarak kullanıma hazır bir şekilde saklanmıştır. NT ile konjuge edilmiş peroksidaz enzimi içerir. %0,01 kathon, proklin ve diğer stabilizörlerle tamponlanmıştır.
5. 1x12 ml anti-NT monoklonal antikor; Işıktan korunarak kullanıma hazır bir şekilde saklanmıştır. %0,05 kathon ile tamponlanmış anti-NT IgG1 kappa fare monoklonal antikor (Clone IG5H12, yüksek afinite ve eşsiz spesifite) ve hayvan proteinleri içerir.
6. 1x12 ml TMB (Tetrametilbenzidin) substrat solüsyonu kullanıma hazırdır. 3,3',5,5' - tetrametilbenzidin içerir.

7.1x12 ml durdurucu solüsyon; 1 N hidroklorik asit içerir.

8. 1x12 ml yıkama tamponu, konsantrasyon (100x) tampon, Tween 20 ve kathon içerir.

9. 2x5 adeziv folyo; inkübasyon sırasında mikrotitre plağı kapatmak için kullanılır.

10.2x1 semi-log grafik kâğıdı.

3.5.3. Testin çalışma prensibi

Örnek içindeki miktarı bilinmeyen antijen (NT) ile miktarı belli peroksidaz işaretli antijen arasında, kuyucukların kaplandığı monoklonal antikorun bağlanma bölgeleri için yarışma olmaktadır. İnkübasyon sonrası kuyucuklar yarışma reaksiyonunu durdurmak için yıkanır. Substrat-kromojenin (H_2O_2 -TMB) inkübasyon sonrası gelişen renk yoğunluğu; bağlı konjugat miktarı ile doğru, standart veya örnekteki NT miktarı ile ters orantılıdır. Bu nedenle, örnekteki ve standarttaki NT konsantrasyonu artııkça, mavi rengin yoğunluğu azalacaktır. Asidik durdurma çözeltisi konulduğu zaman kromojen rengi maviden sarıya renk değiştirir. Mikrokuyucuk, 450 nm (OD450) emme filtresine sahip mikropalak optik okuyucu tarafından ölçülür. Numunelerin optik yoğunlukları standartların optik yoğunlukları ile karşılaştırılarak bir sonuç belirlenir. Sonuçlar örneklerdeki NT konsantrasyonlarının doğrudan okunabilir bir standart eğri (optik yoğunluk karşılık NT standart konsantrasyonuna) çizimi ile hesaplanır.

3.5.4.Serum NT düzeylerinin ELISA yöntemi ile manuel olarak çalışılması

1. Öncelikle -80 °C’ de saklanan hasta serum ve BAL örnekleri oda sıcaklığına getirildi.
2. BAL örnekleri 10.000 rpm 10 dakika santrifüj edildi.
3. Çalışılacak hasta serum ve BAL örneklerinin herbirine bir sayı verilerek numaralandırıldı.
4. Mikroplak kuyucukları içine 20 µL ayarlı pipet ile standart ve hasta serum ve BAL örnekleri mikrolağa konuldu.
5. Pipet ile 50 µL Enzim-Konjugat kuyucuklara eklendi.
6. Pipet ile 100 µL anti- NT monoklonal antikor kuyucuklara eklendi.
7. Adeziv folyo ile plaka kapatıldı.
8. Dikkatlice plak çalkalandı.
9. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 90 dakika inkübe edildi.
10. İnkübasyon sonunda adeziv folyo kaldırıldı.
11. İnkübasyon solüyonun tamamı plaka ters yüz edilerek süzüldü.
12. Yıkama tamponu 1:10 oranında distile su ile seyreltilerek hazır hale getirildi.
13. Her kuyucuk yıkama tamponuyla 3x100 µl kez yıkandı.
14. Bir kâğıt havlu üzerine plak baş aşağı dokundurularak yıkama tamponunun fazla miktarı ortamdan uzaklaştırıldı.
15. Substrat ve durdurucu solüsyonunun eklenmesinde pipetlemenin aynı zaman aralıklarıyla yapılabilmesi için 8-kanallı pipet kullanıldı.

16. Tüm çukurlara 100'er µL TMB (3,3',5,5' Tetrametilbenzidin) substrat çözeltisi eklendi.
17. Adeziv folyo olmadan oda ısısında, karanlıkta 15 dakika inkübe edildi.
18. İnkübasyondan sonra her çukura 100'er µl stop solüsyonu (1M H₂SO₄) eklenerek reaksiyon durduruldu.
19. Kısa süre hafifçe plaka sallanarak içerik karıştırıldı. Renk maviden sarıya değiştii.
20. Durdurma solüsyonu konulduktan 15 dakika sonra optik yoğunluk, fotometre ile 450nm dalga boyunda ölçüldü.
21. Değerlendirmede, standart absorbans değerleri kullanılarak, X eksenii logaritmik kalibrasyonda NT düzeyini, Y eksenii lineer kalibrasyonda optik dansite değerini gösteren bir grafik, bilgisayar program destekli (Microsoft excel) olarak çizdirildi.
22. Sonuçlar nmol/L cinsinde kaydedildi.

3.6. Vaka tanımları

Sepsisli hastalar sepsis, ağır sepsis ve septik şok olmak üzere gruplandırılmıştır. Mikrobiyolojik olarak belgelenmiş veya klinik enfeksiyon tanısı ile; (a) vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması, (b) kalp hızının 90/dk'dan daha fazla olması, (c) solunum sayısının 20/dk'dan daha fazla veya arteriyel CO₂ basıncının 32 mmHg'dan daha düşük olması, (d) lökosit sayısının 12.000/mm³'den yüksek veya 4.000/mm³'den daha düşük sayıda olması veya immatür hücre oranının %10'dan fazla olması, kriterlerinden iki tanesinin varlığında sepsis olarak tanımlanmıştır. Ağır sepsis, hipoperfüzyon

nedeni ile en az bir organ disfonksiyonu gelişen şiddetlenmiş sepsis olarak tanımlanmıştır. Septik şok ise sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, arteriyel tansiyonu 90 mmHg tutmak için vazopressörlere ihtiyaç duyulan şiddetlenmiş ağır sepsis olarak tanımlanmıştır.

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı, (a) vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması, (b) pürülan trakeobronşial sekresyon varlığı, (c) akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon, (d) klinik pulmoner enfeksiyon skoru 6' nın üzerinde olması, kriterlerinden iki tanesinin varlığında tanımlanmıştır.

Birinci ve ikinci serum NT ölçümleri arasında düşüş olmasının mortaliteyi gösterme yeteneğini ölçmek için algılayıcı işletim eğrisi (Receiver operating characteristics – ROC) analizi yapılmıştır. Birinci ve ikinci serum NT ölçümleri arasında %45 düşüş olduğunda mortalite tahmin gücünün %85 duyarlılığa sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu duruma ve NT ELISA kiti için verilen kesme değeri dikkate alınarak hastalar 2 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: İki ölçüm arasındaki NT değeri düşüşü %45 ve daha fazla veya her iki ölçümde de NT değeri 10,0 nmol/L'nin altında tespit edilenler.

Grup 2: İki ölçüm arasındaki NT değeri düşüşü %45'ten daha az tespit edilenler veya artış olanlar, şeklinde tanımlanmıştır.

Birinci ve ikinci PCT ölçümleri arasında düşüş olmasının mortaliteyi gösterme yeteneğini ölçmek için algılayıcı işletim eğrisi (Receiver operating characteristics – ROC) analizi yapılmıştır. Birinci ve ikinci serum NT ölçümleri arasında %85 düşüş olduğunda mortalite tahmin gücünün %90,9 duyarlılığa sahip

olduğu tespit edilmiştir. Bu duruma ve PCT için verilen kesme değeri dikkate alınarak hastalar 2 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: İki ölçüm arasındaki PCT değeri düşüşü %85 ve daha fazla veya her iki ölçümde de PCT değeri 0,5 ng/ml'nin altında tespit edilenler.

Grup 2: İki ölçüm arasındaki PCT değeri düşüşü %85'ten daha az tespit edilenler veya artış olanlar, şeklinde tanımlanmıştır.

3.7 Çalışmada kullanılan skarlama sistemleri

3.7.1. Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II

(APACHE-II)

APACHE-II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi II) skoru üç parametrenin toplamı alınarak hesaplanır. Bu parametreler; akut fizyolojik skor, yaş ve kronik sağlık skorudur.

1.Akut Fizyolojik Skor: 12 parametrenin puanları toplamıdır.

Tablo 3. Akut Fizyolojik Skor

APS skoru	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Vücut ısısı (°C)	≥41	39- 40,9		38,5- 38,9	36- 38,4	34- 35,9	32- 33,9	30- 31,9	≤29,9
Ortalama kan basıncı (mm/hg)	≥160	130- 159	110- 129		70- 109		50-69		≤49
Nabız (dk)	≥180	140- 179	110- 139		70- 109		55-69	40-54	≤39
Solunum sayısı (dk)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
a) FiO ₂ ≥ 0,5 ise, (A-aDO ₂) kullan	≥500	350- 499	200- 349		<200				≤49
b) FiO ₂ < 0,5 ise, (PaO ₂) kullan					>70	61-70		55-60	<50
pH	≥7,7	7,6- 7,69		7,5- 7,59	7,33- 7,49		7,25- 7,32	7,15- 7,24	≤7,15
Na (mmol/L)	≥180	160- 179	155- 159	150- 154	130- 149		120- 129	111- 119	≤49
K (mmol/L)	≥7	6-6,9		5,5- 5,9	3,5- 5,4	3-3,4	2,5- 2,9		<2,5
Kreatinin (ABY ise puanın 2 katını al)	≥3,5	2-3,4	1,5- 1,9		0,6- 1,4		<0,6		
Hematokrit (%)	≥60		50- 59,9	46- 49,9	30- 45,9		20- 29,9		<20
Beyaz küre (mm ³)	≥40		20- 39,9	15- 19,9	3-14,9		1-2,9		<1

Vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, pO₂, arterial pH, serum sodyumu, serum potasyumu, kan kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ile nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1,2, 3 veya 4 puan verilir.

Akut fizyolojik skora, Glasgow koma skorunun (GKS) beklenen en yüksek değeri olan 15'ten, hastanın GKS'nun çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir.

2. Yaş Skoru: Yaş skorlamasında hastalar; <44 yaş. 45-54 yaş. 55-64 yaş. 65-74 yaş ve >75 yaş olarak beş guruba ayrılır ve herbirine puan verilir.

Tablo 4. Yaş Skoru

Yaş (yıl)	Puan
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

3. Kronik Sağlık Skoru (organ yetmezliği veya immün yetmezliğin değerlendirilmesi)

I. Non-opere veya immun süprese veya ağır organ yetmezliği olan acil post-operatif hastalarda=5

II. İmmun supresyonu olan veya ağır organ yetmezliği olan elektif post-operatif hastalarda=2

Tanımlamalar: Organ yetmezliği (hepatik, kardiovasküler, renal, pulmoner) veya immün supresyon durumu başvuru anından önce mevcut

olmalıdır. Bu tanımda kullanılan organ yetmezliği karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz ya da ispatlanmış portal hipertansiyon.

Kardiyovasküler yetmezlik: Class IV kalp yetmezliği (istirahat veya minimum aktivitede).

Solunum yetersizliği: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ya da şiddetli hareket kısıtlamasına neden olan vasküler hastalıklar, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon (40mmHg).

Böbrek yetmezliği: Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz.

İmmün yetmezlik: Enfeksiyon direncini baskılayan bir tedavi almak (İmmün supresif tedavi, radyoterapi, uzun süreli ya da kısa süreli yüksek doz steroid kullanımı) lenfoma, AIDS.

3.7.2. Charlson komorbidite indeksi (CCI)

Toplam puan her komorbid durumun birbirine eklenmesiyle elde edilir. Kırk yaş üzerindeki her 10 yıl için bir puan eklenir (50-59;1 puan; 60-69 2 puan gibi).

Tablo 5. CCI (Charlson komorbidite indeksi)

Miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, serobrovasküler hastalık, demans, kronik akciğer hastalığı, konnektif doku hastalığı, ülser, hafif karaciğer hastalığı, diabetes mellitus	1
Hemipleji, orta/ağır böbrek yetmezliği, diabetes mellitus (hedef organ hasarı +), neoplazi, lösemi/lenfoma	2
Orta ve ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör, AIDS	6

3.7.3. Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS)

CPIS’ te total skorun 6’nın üzerinde olması VİP (ventilatör ilişkili pnömoni) ile uyumlu olabileceği söylenmektedir.

Tablo 6. CPIS (Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru)

Değişkenler	Puan 0	Puan 1	Puan 2
Vücut ısısı (°C)	≥36,1, ≤38,4	≥38,5, ≤38,9	≥39, ≤36
Beyaz küre (mm ³)	≥4.000, ≤ 11.000	<4.000 ,>11.000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO ₂ /FİO ₂	>240 ya da ARDS		<240 ya da ARDS değil
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Diffüz yada yamalı infiltrasyon	Lokalize infiltrat
Mikrobiyoloji	Üreme yok ya da hafif üreme var	Orta ya da fazla üreme var	

3.8. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

3.8.1. Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri

- Cinsiyet
- Yaş
- YBÜ yatış nedeni
- APACHE-II skoru
- CCI
- Komorbid hastalıklar (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, bronşiektazi, Diabetes mellitus (DM), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY), solid organ tümörü (akciğer ve akciğer dışı), konnektif bağ doku hastalığı)
- Sepsis
- Ağır sepsis
- Septik şok
- Mortalite
- YBÜ yatış süresi
- İnvazif mekanik ventilasyon (İMV) süresi
- Antibiyotik kullanım süresi
- Rutin laboratuvar sonuçları (BK, PCT, CRP)
- BAL'da ölçülen NT değeri
- Serumda ölçülen NT değeri

3.8.2.Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri

- Sepsis
- Mortalite

3.9. Araştırma Verilerinin Düzenlenmesi ve Analizi

Veriler SPSS 15.0 istatistik paket programına girilmiş ve aynı paket program kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı verilerden kategorik olanlar frekans dağılımı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama ($\pm$) standart sapma ve ortanca (en büyük, en küçük değerler) olarak sunulmuştur.

Hasta (sepsis) ve kontrol gruplarının kategorik verilerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, sürekli verilerinin karşılaştırılmasında parametrik hipotez test koşullarının karşılanamaması nedeniyle non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

Sepsis ve mortalite risk faktörlerinin belirlenmesi için lojistik regresyon modeli uygulanmıştır. Sepsis riskini tespit etmek için oluşturulan lojistik regresyon modeline APACHE-II, antibiyotik kullanım, hastanede yatış, YBÜ’de yatış ile İMV (invazif mekanik ventilasyon) süreleri ve birinci CRP, PCT, serum NT değerleri dâhil edilmiştir (Model: Backward: LR. Entry:0,05 ve Removal: 0,10). Mortalite riskini tespit etmek için oluşturulan lojistik regresyon modeline sepsis, APACHE-II, antibiyotik kullanım süresi, İMV süresi, ikinci PCT ve serumda NT dâhil edilmiştir (Model: Backward: LR. Entry:0,05 ve Removal: 0,10).

Sepsis tanısının konulmasında BAL NT, serum NT, APACHE-II, CRP ve PCT değerlerinin tanı değerinin belirlenmesi için ROC (Algılayıcı işletim eğrisi - Receiver operating characteristics) analizi uygulanmış; kesme noktası belirlenmiş ve kesme noktalarının duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer (PPD, NPD), pozitif ve negatif olabilirlik oranları (+LR, -LR) ile %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. Kesme noktasının tespiti için Youden indeksi ($J = \text{Duyarlılık} + \text{Özgüllük} - 1$) kullanılmıştır. Fagan nomogramı ile gösterilmiştir.

BAL NT, serum NT, APACHE-II, CRP ve PCT değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

Sepsis olan hastalar ve kontrollerin hepsi cinsiyet, yaş, sepsis, solunum yetmezliği tipi, komorbid durumlar, BK sayısı, APACHE-II, CCI, YBÜ’de yatış süresi, İMV süresi, BAL NT, serum NT, CRP ve PCT’ye göre gerçekleşen hastane mortalitesi açısından değerlendirilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Ocak 2012 ve Aralık 2012 tarihleri arasında YBÜ’de yatan toplam 45 hasta çalışmaya alınmıştır. YBÜ yatışının 2. gününde 45 hasta, 8. gününde 29 hasta (5 hastanın taburcu olması, 6 hastanın ölmesi, 5 hastanın ekstübe olması) değerlendirilmiştir. Toplam 74 hasta vizitinde sepsis olanlar ve olmayanlar incelenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı Tablo 7 ve 8’de incelenmiştir. Her hasta vizitinde kaydedilen laboratuvar bulgularının dağılımı ise Tablo 9’da incelenmiştir.

Tablo 7. Hastaların yaş, risk faktörleri ve skorlama sistemlerinin dağılımları

	Ortalama $\pm$ standard sapma	Ortanca (en küçük, en büyük)
Yaş	70,67 $\pm$ 13,72	74 (32 – 96)
APACHE-II	22,40 $\pm$ 6,35	22 (8 – 38)
Charlston komorbidite indeksi	6,24 $\pm$ 1,95	6 (3 – 10)
Toplam YBÜ’de yatış süresi (gün)	25,73 $\pm$ 21,25	18 (3 – 104)
YBÜ’de yatış öncesi hastanede yatış süresi (gün)	8,11 $\pm$ 8,47	5 (1 – 38)
Toplam İMV süresi (gün)	20,11 $\pm$ 20,37	11 (3 – 104)
Hastalar değerlendirilmeden önce kullanılan toplam antibiyotik süresi	9,95 $\pm$ 8,19	8 (1 – 41)

Tablo 7. Hastaların cinsiyet ve altta yatan hastalıklarının dağılımı

(n=45)		Sayı	Yüzde	
Cinsiyet				
	Kadın	15	33,3	
	Erkek	30	66,7	
Altta yatan hastalık				
	KOAH	23	51,1	
	Astım	2	4,4	
	Bronşiektazi	1	2,2	
	KBY (Kronik böbrek yetmezliği)	6	13,3	
	KKY (Konjestif kalp yetmezliği)	9	20,0	
	DM (Diabetes mellitus)	16	35,6	
	Solid organ tümörü	17	37,8	
	Konnektif bağ doku hastalığı	3	6,0	
Sepsis atağı*				
	Yok	37	50,0	
	Var	37	50,0	
		Sepsis	11	14,8
		Ağır sepsis	12	16,2
		Septik şok	14	18,9
Mortalite				
	Yok	18	40,0	
	Var	27	60,0	

*74 hasta viziti üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 9. Her hasta vizitinde saptanan biyobelirteçlerinin dağılımı

	Ortalama $\pm$ standard sapma	Ortanca (en küçük, en büyük)
BAL NT (nmol/L)	8,51 $\pm$ 18,51	1,84 (0,11 – 101,73)
Serum NT (nmol/L)	51,17 $\pm$ 80,41	12,41(0,12 – 385,07)
CRP (mg/L)	110,93 $\pm$ 134,70	73,25 (2,00 – 960,00)
PCT (ng/ml)	4,80 $\pm$ 13,97	0,42 (0,01 – 75,00)
PLT (mm ³)	114,40 $\pm$ 102,12	85 (2 – 402)
BK (mm ³)	13413,58 $\pm$ 8555,39	12150(1090 – 39000)
Albumin (mg/dL)	2,64 $\pm$ 0,49	2,6 (1,60 – 4,00)
INR	1,16 $\pm$ 0,23	1,10 (0,80 – 2,00)
Kreatinin (Cre) (g/dL)	1,50 $\pm$ 1,37	1,1 (0,1 – 7)
Alanin aminotransferaz (ALT) (U/L)	64,21 $\pm$ 147,74	28 (3 – 1032)

4.2. Enfeksiyon Odakları ve Mikroorganizmaların Dağılımı

Hasta vizitlerinde 37 sepsis atağına neden olan primer enfeksiyon odakları incelenmiştir. En sık enfeksiyon odağı ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak saptanmıştır.

Tablo 10. Sepsise neden olan enfeksiyon odakları

	Toplam
VİP (Ventilatör ilişkili pnömoni)	31 (%83,70)
Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu	3 (% 8,15)
Üriner sistem enfeksiyonu + VİP	3 (% 8,15)

Hastalardan alınan kültürlerde üreyen etkenler ve saptanma sayılarına göre değerlendirilmiştir. *Acinetobacter baumannii* alınan kültürlerde en sık izole edilen etken olarak saptanmıştır.

Tablo 11. Kültürlerde üreyen etkenler ve saptanma sayıları

Kültür	Etken mikroorganizmalar		
BAL	<i>Acinetobacter baumannii</i>	36	21 (%56,7)
	<i>S.aureus</i>		5 (%13,5)
	<i>Klebsiella spp.</i>		5 (%13,5)
	<i>E.coli</i>		2 (%0,54)
	<i>Aspergillus spp.</i>		2 (%0,54)
	<i>Pseudomonas spp.</i>		1 (%0,27)
	<i>Stenotrophomonas spp.</i>		1 (%0,27)
İdrar	<i>Candida spp.</i>	3	3 (%100)
Perifer kan	<i>Klebsiella spp.</i>	6	2 (%33,3)
	<i>Acinetobacter baumani</i>		1 (%16,6)
	Koagülaz negatif Stafilokok		1 (%16,6)
	<i>S.aureus</i>		1 (%16,6)
	<i>Enterococcus faecium</i>		1 (%16,6)
Kateter kan	Koagülaz negatif Stafilokok	3	1 (%33,3)
	<i>S.aureus</i>		1 (%33,3)
	<i>Enterococcus faecium</i>		1 (%33,3)

4.3. Sepsis Olma Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Sepsis olma durumuna göre tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 12 ve 13’ te incelenmiştir.

APACHE-II skoru, toplam YBÜ’de yatış süreleri, toplam İMV süreleri ve değerlendirilme öncesi kullanılan toplam antibiyotik süresi açısından sepsis olan ve sepsis olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuş ve sepsis olan hastalarda tüm bu değişkenlerin anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Sepsis olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, yaş, altta yatan hastalıklar, CCI ve YBÜ’ye yatış öncesi hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. Hastaların yaş, risk faktörleri ve skorlama sistemlerine göre sepsis olma durumunun dağılımı

	SEPSİS Ortanca (en küçük – en büyük)		p*
	Sepsis Olan	Sepsis Olmayan	
Yaş	75 (32 – 88)	73 (36 – 96)	>0,05
APACHE-II	23 (18 – 38)	21 (8 – 32)	0,007
Charlston komorbidite indeksi	7 (3 – 10)	6 (4 – 8)	>0,05
Toplam YBÜ’de yatış süresi (gün)	28,50 (6 – 57)	13 (3 – 104)	0,001
Toplam İMV süresi (gün)	21 (6 – 51)	8 (3 – 104)	0,001
YBÜ yatışı öncesi hastanede yatış süresi (gün)	7 (2 – 37)	3 (1 – 38)	>0,05
Değerlendirilme öncesi kullanılan toplam antibiyotik süresi (gün)	9 (1 – 41)	7(1 – 22)	0,015

*Mann Whitney –U testi uygulanmıştır.

Tablo 13. Hastaların cinsiyet ve altta yatan hastalıklara göre sepsis olma durumunun dağılımı

		SEPSİS		p*
		Septik Olan (n=22)	Septik Olmayan (n=23)	
Cinsiyet	Erkek	16 (%53,3)	14 (%46,7)	>0,05
	Kadın	6 (%40,0)	9 (%60,0)	
KOAH	Var	8 (%34,8)	15 (%65,2)	>0,05
	Yok	14 (%63,6)	8 (%36,4)	
Solid organ tümör	Var	10 (%58,8)	7 (%41,2)	>0,05
	Yok	12 (%42,8)	16 (%57,2)	
DM	Var	7 (%43,8)	9 (%56,2)	>0,05
	Yok	15 (%51,7)	14 (%48,3)	
KKY	Var	4 (%44,4)	5 (%55,6)	>0,05
	Yok	18 (%50,0)	18 (%50,0)	
KBY	Var	5 (%83,3)	1 (%16,7)	>0,05
	Yok	17 (%43,6)	22 (%56,4)	
Konnektif bağ doku hastalığı	Var	3 (%100)	-	>0,05
	Yok	19 (%45,2)	23 (%54,9)	
Astım	Var	-	2 (%100)	>0,05
	Yok	22 (%51,2)	21 (%48,8)	
Bronşiektazi	Var	1 (%100)	-	>0,05
	Yok	2 (%47,7)	23 (%52,3)	

Hastalar yoğun bakım yatışının ortanca 2. ve 8. günü değerlendirilmiştir. Toplam 74 vizitte ACCP/SCCM uzlaşısı kriterlerine göre sepsis atakları incelenmiştir. 37 (%50,0) sepsis saptanmıştır. Hastaların sepsis olma durumuna göre biyobelirteçlerin dağılımı Tablo 14’te sunulmuştur.

Serum NT, BAL NT, CRP, PCT, albumin, PLT, INR ve Cre (kreatinin) sepsis olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Sepsis olanlarda serum NT, BAL NT, PCT, CRP, INR ve Cre anlamlı bir şekilde yüksek, albumin ve PLT ise anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 14. Her hasta vizitinde saptanan biyobelirteçlere göre sepsis olma durumunun dağılımı

SEPSİS			
Ortanca			
(en küçük – en büyük)			
	Sepsis	Sepsis olmayan	p*
BAL NT (nmol/L)	2,7 (0,12 – 101,73)	0,94 (0,11 – 12,75)	0,003
Serum NT (nmol/L)	37,92 (1,24 – 385,07)	5,90 (0,12 – 108,30)	0,0001
CRP (mg/L)	126,00 (15,00 – 960,00)	53,90 (2,00 – 158,00)	0,0001
PCT (ng/ml)	1,07 (0,1 – 75,00)	0,15 (0,01 – 2,46)	0,0001
Albumin (mg/dL)	2,4 (1,60 – 3,20)	2,90 (2,00 – 4,00)	0,0001
PLT (10³/mm³)	193000 (22800 – 544000)	233000 (69500 – 605000)	0,035
BK (10³/mm³)	11940 (1090 – 38870)	12556 (1335 – 39000)	0,661
INR	1,2 (0,88 – 2,00)	1,10 (0,80 – 1,60)	0,019
Cre (g/dL)	1,5 (0,5 – 7)	0,75 (0,10 – 4,20)	0,001
ALT (U/L)	30 (3 – 1032)	24,00 (6,00 – 89,00)	0,173

*Mann Whitney –U testi uygulanmıştır.

4.4. Sepsis Ağırlığına Göre APACHE-II Skoru ile Biyobelirteçlerin Dağılımı ve İlişkisi

Hastalar her hasta vizitinde sepsis, ağır sepsis ve septik şokta olarak gruplandırılmış ve APACHE-II skoru ile biyobelirteçlerin dağılımı Tablo 15’te incelenmiştir.

Sepsis ağırlığına göre APACHE-II skorunun dağılımı değerlendirmiştir. Sepsis ağırlaştıkça APACHE-II skorunun istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Her üç grup birbiri arasında ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı saptanan fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Sepsis olanlarda istatistiksel anlamlı biyobelirteçlerin sepsis ağırlığına göre dağılımları incelenmiştir. Serum NT, PCT ve CRP değerinin sepsis ağırlaştıkça yükseldiği, PLT değerinde sepsis ağırlaştıkça azaldığı saptanmıştır. Albuminin en düşük değerinin septik şokta olduğu bulunmuştur. Serum NT, BAL NT, CRP, albumin, PLT ve Cre değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Sepsis ağırlığı ile PCT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. PCT değeri için bu üç alt grup arasındaki farkın sepsis alt grubu ile ağır sepsis ($p=0,003$) ve septik şok ($p=0,0001$) arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur. PCT değeri açısından ağır sepsis ile septik şok arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15. Her hasta vizitinde sepsis, ağır sepsis ve septik şokta biyobelirteç değerlerinin dağılımı

		Sepsis (n=11)	Ağır sepsis (n=12)	Septik şok (n=14)	
		Ortanca (en küçük – en büyük)	Ortanca (en küçük – en büyük)	Ortanca (en küçük – en büyük)	p*
APACHE-II		21 (18 – 24)	23 (21 – 37)	26,5(22 – 38)	0,017
BAL (nmol/L)	NT	1,37 (0,24 – 99,27)	4,69 (0,48 – 44,82)	3,99 (0,12 – 101,73)	>0,05
Serum (nmol/L)	NT	27,07 (2,94 – 172,08)	28,11 (1,24 – 291,99)	125,54 (12,03 – 385,07)	0,064
CRP (mg/L)		102 (52,0 – 311,0)	115,50 (15,0 – 402,0)	131,5 (25,0 – 960,0)	>0,05
PCT (ng/ml)**		0,7 (0,35 – 56,82)	1,71 (0,3 – 14,13)	4,05 (0,35 – 75,0)	0,001
Albumin (mg/dL)		2,40 (1,60 – 3,20)	2,6 (2,2 – 3,20)	2,30 (1,60 – 2,80)	>0,05
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)		235000 (59600 – 370000)	194000 (56600 – 544000)	145250 (22800 – 279000)	>0,05
INR		1,30 (0,5 – 1,90)	1,05 (0,88 – 1,50)	1,20 (0,88 – 2,00)	>0,05
Cre (g/dL)		1,10 (0,50 – 2,40)	2 (0,50 – 5,80)	1,53 (0,80 – 7,00)	>0,05

*Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. ** sepsis ve ağır sepsis ($p=0,003$); sepsis ve septik şok ($p=0,0001$).

Sepsis ağırlık durumu ile APACHE-II skoru ve biyobelirteçlerin ilişkisi Tablo 16’da değerlendirilmiştir.

Sepsis ağırlık durumu ile APACHE-II arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,61$) bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Sepsis ağırlık durumu ile serum NT arasında pozitif yönlü normal güçte ($r=0,37$) istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca PCT arasında pozitif yönlü normal güçte ($r=0,45$) anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Sepsis ağırlığı ile BAL NT, CRP, albumin, PLT, INR ve Cre arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 16. Sepsis ağırlık durumu ile APACHE-II skoru ve biyobelirteçlerin korelasyonu

Biyobelirteç	r katsayısı	p
APACHE-II	0,610**	0,002
BAL NT (nmol/L)	-0,010	0,925
Serum NT (nmol/L)	0,373**	0,023
CRP (mg/L)	0,219	0,193
PCT (ng/ml)	0,451**	0,005
Albumin (mg/dL)	-0,107	0,529
PLT (/mm ³)	-0,262	0,118
INR	0,018	0,915
Cre (g/dL)	0,260	0,119

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

4.5. Biyobelirteçlerin, Kendi Aralarında ve Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (CPIS) ile APACHE-II Skoru Arasındaki İlişkisi

VİP tanılı hastaların CPIS (klinik pulmoner enfeksiyon skoru - Clinical Pulmonary Infection Score) ile biyobelirteçlerin korelasyonu Tablo 17’de değerlendirilmiştir.

YBÜ’de yatışın 2. ve 8. günü VİP tanısı olan hastalarda CPIS ile BAL NT arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,51$) istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). CPIS skoru ile serum NT, CRP, PCT, albumin, PLT, INR ve Cre değerleri arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17. Sepsisli hastalarda enfeksiyon odağı VİP olan hastaların klinik pulmoner enfeksiyon skoru ile biyobelirteçlerin korelasyonu

Biyobelirteç	r katsayısı	p
BAL NT (nmol/L)	0,51**	0,002
Serum NT (nmol/L)	0,226	0,200
CRP (mg/L)	0,016	0,954
PCT (ng/ml)	-0,157	0,335
Albumin (mg/dL)	-0,142	0,425
PLT (103/mm ³)	0,561	0,070
INR	-0,051	0,216
Cre (g/dL)	0,280	0,873

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

APACHE-II skoru YBÜ’ye yatışta hesaplanması nedeni ile sadece biyobelirteçlerin 2. gün sonuçlarıyla ilişkisi Tablo 18’de değerlendirilmiştir.

APACHE-II ile serum NT arasında pozitif yönlü normal güçte ($r=0,47$) bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca PCT ile pozitif yönlü normal güçte ($r=0,33$) ve

kreatinin ile pozitif yönlü güçlü istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). APACHE-II ile CRP, BAL NT, albumin, PLT ve INR arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18. APACHE-II skoru ile biyobelirteçlerin korelasyonu

Biyobelirteç	r katsayısı	p
BAL NT (nmol/L)	0,20	0,18
Serum NT (nmol/L)	0,47**	0,01
CRP (mg/L)	0,25	0,08
PCT (ng/ml)	0,33**	0,02
Albumin (mg/dL)	-0,17	0,24
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	-0,271	0,97
INR	-0,67	0,66
Cre (g/dL)	0,51**	0,01

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Serum NT değerleri ile diğer biyobelirteçlerin ilişkisi Tablo 19’da değerlendirilmiştir.

Serum NT değerleri ile BAL NT değerleri arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,58$); PCT değerleri arasında ise pozitif yönlü güçlü ($r=0,52$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$). Serum NT değerleri CRP değeri ile pozitif yönlü normal güçte ($r=0,33$); kreatinin ile pozitif yönlü normal güçte ($r=0,40$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$).

Serum NT değerleri ile albumin arasında negatif yönlü normal güçte ($r=-0,34$) ve PLT arasında da negatif yönlü normal güçte istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). INR değeri ile istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 19. Birinci serum NT değerleri ile biyobelirteçlerin korelasyonu

Biyobelirteç	r katsayısı	p
BAL NT (nmol/L)	0,58**	<0,001
CRP (mg/L)	0,33**	0,004
PCT (ng/ml)	0,52**	<0,001
Albumin (mg/dL)	-0,34**	0,002
PLT (10 ³ /mm ³)	-0,25**	0,031
INR	0,96	0,41
Cre (g/dL)	0,41**	0,001

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

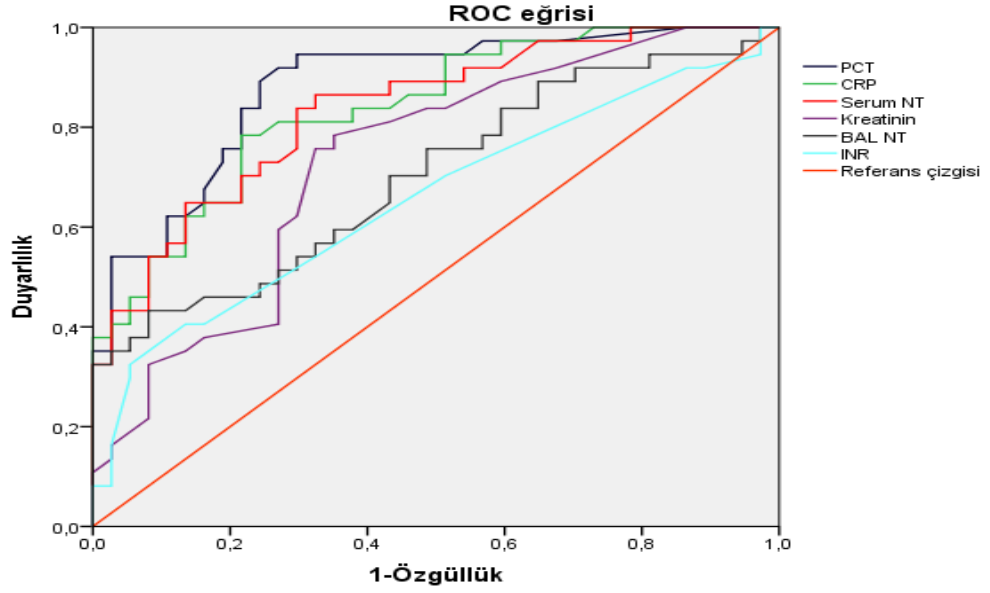
4.6. APACHE-II Skoru ve Biyobelirteçlerin Sepsis Tanısındaki Değerleri

APACHE-II skoru ile NT ve diğer biyobelirteçlerin sepsis tanısındaki değerinin saptanması için ROC analizi uygulanmış, Tablo 20 ile şekil 4.1ve 4.2-de sunulmuştur.

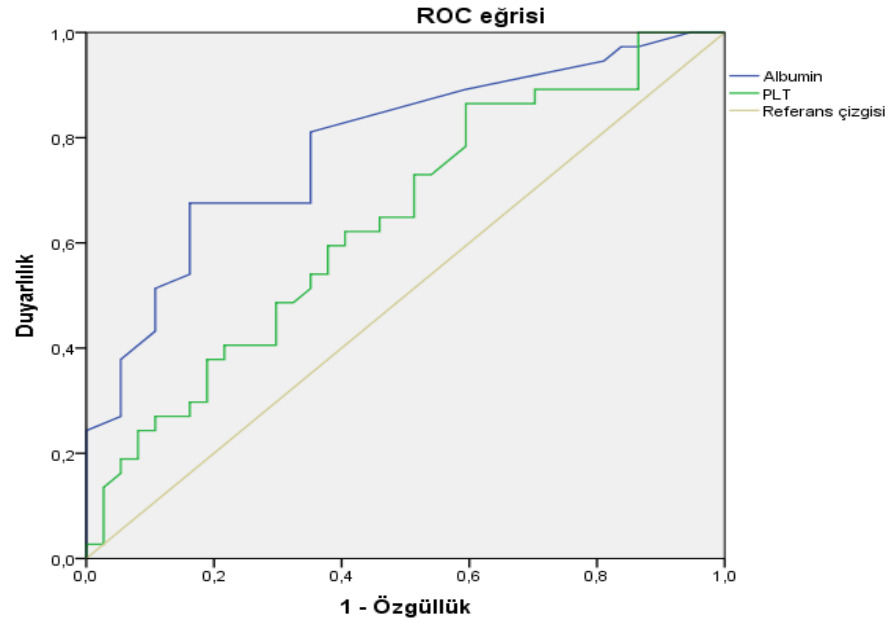
APACHE-II'nin sepsis tanısındaki g %73,4 olarak saptanmıştır. BAL NT'nin g %70,2; serum NT'nin g %83,5; CRP'nin g %83,9; PCT'nin g %88,2; INR' nin g %65,6 ve Cre g %73,2 olarak saptanmıştır. Albumin ve PLT değerlerinin sepsis olanlarda düşmesi nedeni ile albuminin sepsis olmayanı gşterme g %78,4; PLT'nin sepsis olmayanı gşterme g %64,2 olarak saptanmıştır (p<0,05)

Tablo 20. APACHE-II skoru ve biyobelirteçlerin sepsis tanısındaki güçleri

Değişken	AUC(%)	%95 GA (%)		p
		Alt Sınır	Üst sınır	
APACHE-II	73,4	58,6	88,3	0,007
BAL NT (nmol/L)	70,2	58,4	82,1	0,003
Serum NT (nmol/L)	83,5	74,5	92,4	0,0001
CRP (mg/L)	83,9	75,1	92,7	0,0001
PCT (ng/ml)	88,2	80,5	95,8	0,0001
Albumin (mg/dL)	78,4	68,0	88,9	0,0001
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	64,2	51,6	76,8	0,035
INR	65,6	53,0	78,1	0,021
Cre (g/dL)	73,2	61,7	84,6	0,001



Şekil 4-1. Biyobelirteçlerin sepsis durumundaki güçleri



Şekil 4-2. Biyobelirteçlerin sepsis olmama durumundaki güçleri

BAL ve serum NT, APACHE-II, PCT, CRP, albumin, PLT, INR, Cre değerlerinin sepsis tanısında kullanılabilecek kesme noktaları ve bu noktaların duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD (pozitif ve negatif prediktif değerleri), +LR ve -LR (pozitif ve negatif olasılık oranları) ile bunların %95 güven aralıkları değerlendirilmiştir.

Serum NT'nin duyarlılığı %86,50; özgüllüğü %67,60; PPD'si %72,75; NPD'si %83,35 olarak saptanmıştır. Serum NT belirlenen kesme noktası üzerindeyken sepsis ihtimali 2,67 kat artmış, kesme noktası altındayken sepsis ihtimali 0,20 kat azalmıştır.

PCT'nin duyarlılığı %89,2; özgüllüğü %75,7; PPD %78,5 ve NPD %87,5 olarak saptanmıştır. PCT belirlenen kesme noktası üzerindeyken sepsis ihtimali 3,67 kat artmış, kesme noktası altındayken sepsis ihtimali 0,14 kat azalmıştır.

CRP'nin duyarlılığı %78,4; özgüllüğü %78,4; PPD %78,4; NPD %78,4 olarak saptanmıştır. CRP belirlenen kesme noktası üzerindeyken sepsis ihtimali 3,63 kat artmış, kesme noktası altındayken sepsis ihtimali 0,28 kat azalmıştır.

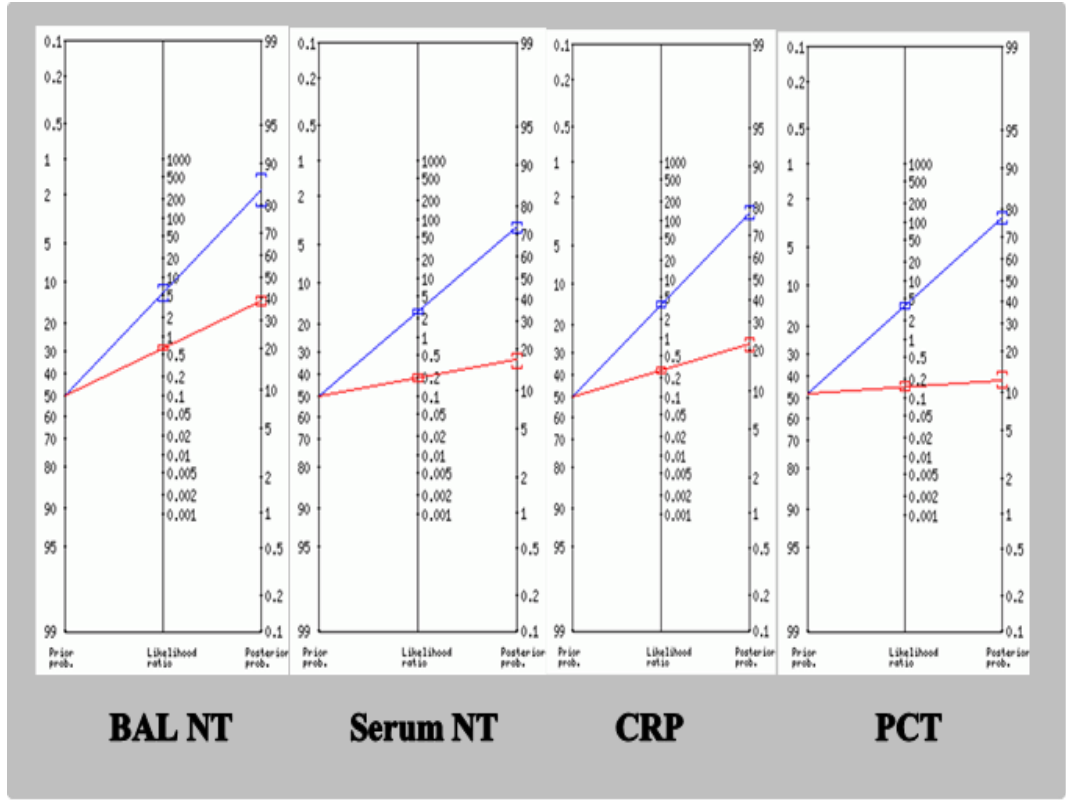
BAL NT'nin duyarlılığı 43,24; özgüllüğü sırayla 91,89; PPD sırayla 84,21; NPD sırayla %61,82 olarak saptanmıştır. BAL NT belirlenen kesme noktası üzerindeyken sepsis ihtimali 5,33 kat artmış, kesme noktası altındayken sepsis ihtimali 0,62 kat azalmıştır.

Albumin, Cre, INR ve PLT değerlerinin belirlenen kesme noktalarına göre duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD, pozitif ve negatif olasılık oranları Tablo 21' de sunulmuştur.

Tablo 21. APACHE-II skoru ve biyobelirteçlerin sepsis tanısında belirlenen kesme noktaları

Değişken	Kesme Noktası	Duyarlılık (%) (%95 GA)	Özgüllük (%) (%95 GA)	Pozitif Prediktif Değer (%) (%95 GA)	Negatif Prediktif Değer (%) (%95 GA)	Pozitif Olasılık Oranı (%95 GA)	Negatif Olasılık Oranı (%95 GA)
APACHE-II	21,50	77,30 (74,58 – 79,86)	60,90 (57,80 – 63,94)	66,41 (63,61 – 69,14)	72,85 (69,70 – 75,84)	1,98 (1,82 – 2,15)	0,37 (0,33 – 0,42)
BAL NT	6,52	43,24 (40,80 – 46,34)	91,89 (90,03 – 93,52)	84,21 (80,76 – 87,26)	61,82 (59,28 – 64,28)	5,33 (4,28 – 6,65)	0,62 (0,58 – 0,65)
Serum NT	10,28	86,50 (84,22 – 88,56)	67,60 (64,60 – 70,50)	72,75 (70,12 – 75,26)	83,35 (80,61 – 85,85)	2,67 (2,43 – 2,93)	0,20 (0,17 – 0,23)
CRP	67,00	78,40 (75,72 – 80,91)	78,40 (75,72 – 80,91)	78,40 (75,72 – 80,91)	78,40 (75,72 – 80,91)	3,63 (3,21 – 4,10)	0,28 (0,24 – 0,31)
PCT	0,42	89,20 (87,11 – 91,06)	75,70 (72,92 – 78,33)	78,59 (76,09 – 80,94)	87,51 (85,13 – 89,64)	3,67 (3,28 – 4,10)	0,14 (0,12 – 0,17)
ALB.	2,60	67,60 (64,60 – 70,50)	83,80 (81,37 – 86,03)	80,67 (77,83 – 83,29)	72,12 (69,44 – 74,68)	4,17 (3,60 – 4,84)	0,39 (0,35 – 0,42)
PLT	142500	86,50 (84,22 – 88,56)	40,50 (37,44 – 43,62)	59,25 (56,68 – 61,78)	75,00 (71,12 – 78,60)	1,45 (1,37 – 1,54)	0,33 (0,28 – 0,40)
INR	1,29	40,50 (37,44 – 43,62)	86,50 (84,22 – 88,56)	75,00 (71,12 – 78,60)	59,25 (56,68 – 61,78)	3,00 (2,52 – 3,57)	0,69 (0,65 – 0,73)
Cre	1,08	68,82 (65,99 – 71,55)	70,55 (67,75 – 73,23)	70,03 (67,20 – 72,75)	69,35 (66,55 – 72,04)	2,34 (2,11 – 2,58)	0,44 (0,40 – 0,49)

*Kesme noktalarının belirlemek için her biyobelirteç için Youden J index ile hesaplanmıştır.



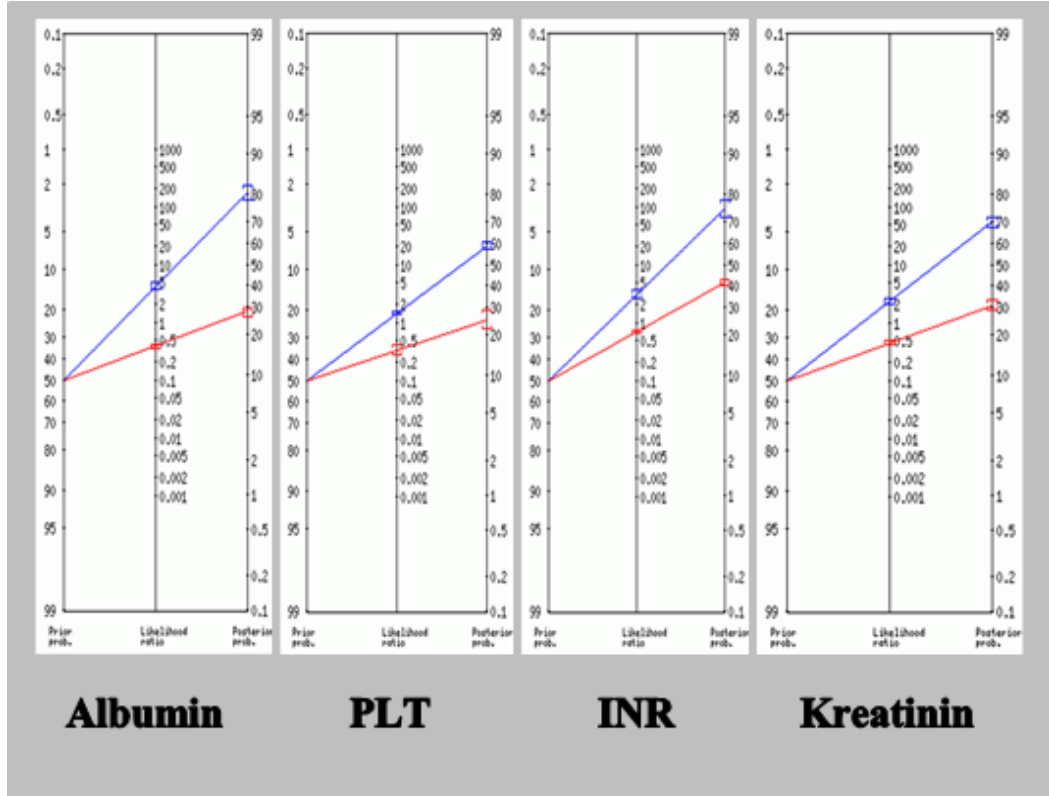
Şekil 5. BAL NT 6,52 nmol/L; serum NT 10,28 nmol/L; CRP 67,00 mg/L; PCT 0,42 ng/ml kesme noktaları için test sonrası olasılığın Fagan nomogramı ile gösterilmesi

BAL NT için 6,52 nmol/L değeri kesme noktası olarak alındığında insidansın %50,0 olduğu, test sonrası sepsis olasılığını %84,0'a yükseldiği, sepsis olmama olasılığını %38,0'a düşürdüğü gösterilmiştir.

Serum NT için 10,28 nmol/L değeri kesme noktası olarak alındığında insidansın %50,0 olduğu, test sonrası sepsis olasılığını %73,0'a yükseldiği, sepsis olmama olasılığını %17,0' a düşürdüğü gösterilmiştir.

CRP için 67,00 mg/L değeri kesme noktası olarak alındığında insidansın %50,0 olduğu, test sonrası sepsis olasılığını %78,0'a yükseldiği, sepsis olmama olasılığını %22,0' a düşürdüğü gösterilmiştir.

PCT için 0,42 değeri kesme noktası olarak alındığında insidansın %50,0 olduğu, test sonrası sepsis olasılığını %79,0'a yükseldiği, sepsis olmama olasılığını %12,0'a düşürdüğü gösterilmiştir (Şekil-5).



Şekil 6. Albumin 2,60 mg/dl; PLT 142.000 $10^3/\text{mm}^3$; INR 1,29; Cre 1,08 g/dl kesme noktaları için test sonrası olasılığın Fagan nomogramı ile gösterilmesi

Albumin için 2,60 mg/dl değeri kesme noktası olarak alındığında insidansın %50,0 olduğu, test sonrası sepsis olasılığını %81,0'a yükseldiği, sepsis olmama olasılığını %28,0'a düşürdüğü gösterilmiştir.

PLT için 142.000 $10^3/\text{mm}^3$ değeri kesme noktası olarak alındığında insidansın %50,0 olduğu, test sonrası sepsis olasılığını %59,0'a yükseldiği, sepsis olmama olasılığını %25,0'a düşürdüğü gösterilmiştir.

INR için 1,29 değeri kesme noktası olarak alındığında insidansın %50,0 olduğu, test sonrası sepsis olasılığını %7,0'a yükseldiği, sepsis olmama olasılığını %41,0' a düşürdüğü gösterilmiştir.

Cre için 1,08 g/dl kesme noktası olarak alındığında insidansın %50,0 olduğu, test sonrası sepsis olasılığını %70,0'a yükseldiği, sepsis olmama olasılığını %31,0'a düşürdüğü gösterilmiştir (Şekil-6)

4.7. Biyobelirteçlerin Kombinasyonunun Sepsis Tanısındaki Değeri

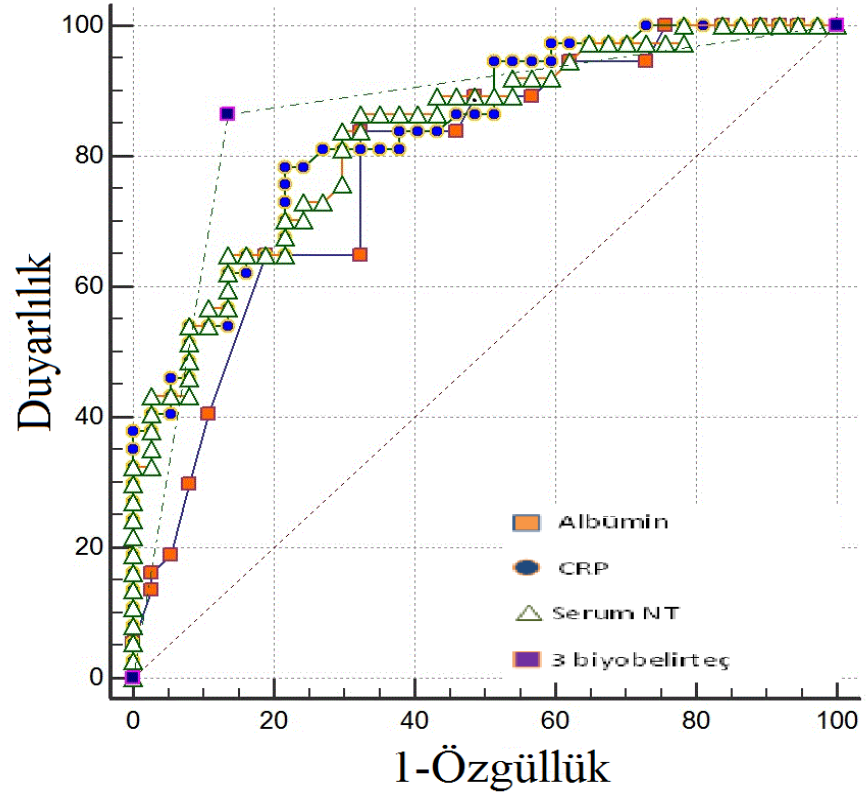
Çalışmamızda sepsiste anlamlı yüksek saptanan sekiz biyobelirteç; serum NT, BAL NT, CRP, PCT, albumin, PLT, INR ve Cre ile oluşturulan lojistik regresyon modelinde serum NT, CRP sepsis için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Serum NT bir birim arttığında sepsis riski 1,040 kat, CRP bir birim arttığında sepsis riski 1,022 kat artışı bulunmuştur. Ayrıca albumin sepsis açısından bağımsız koruyucu faktör olarak tespit edilmiştir. Albumin bir birim arttığında sepsis riski 0,03 kat azaldığı saptanmıştır. Sepsiste riskini belirlemek için sepsis olma durumunda anlamlı fark saptanan biyobelirteçler ile oluşturulan lojistik regresyon modelinin son basamağı Tablo 22'de sunulmuştur.

Tablo 22. Sepsiste biyobelirteçleri içeren lojistik regresyon modeli

Değişken	Beta*	OR**	%95 GA***	p
Serum NT (nmol/L)	0,040	1,040	1,010 – 1,070	0,003
CRP (mg/L)	0,022	1,022	1,010 – 1,040	0,016
Albumin (mg/dL)	-3,36	0,03	0,00 - 0,52	0,015
Sabit	9,450	12706,430		0,035

*Beta:Katsayı **OR:Odds ratio ***GA: Güven aralığı

Yapılan lojistik regresyon modelinde bağımsız risk faktörü olarak saptanan serum NT, CRP ve bağımsız koruyucu faktör olarak saptanan albumin kombine edilerek belirlenen kesme noktalarının üzerinde sepsisteki tanı gücü, duyarlılığı, özgüllüğü, PPD'si ve NPD'si incelenmiştir. Eş zamanlı serum NT değerinin 10,28 nmol/L ve üzerinde olması, CRP değerinin 67,00 mg/dl ve üzerinde olması ve albuminin 2,60 mg/dL altında olmasının sepsis tanısındaki gücü ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Serum NT ve CRP'nin kesme değerlerinin üstünde, albuminin altında olması durumunda duyarlılık %86,49; özgüllük %86,49; PPD %86,50 ve NPD %86,50 olarak bulunmuştur. ROC eğrisi analizinde ise eğri altındaki alan $0,865 \pm 0,046$ bulunmuştur (**Şekil 7**).



Şekil 7. Biyobelirteçlerin kombinasyonunun sepsis olma durumundaki güçleri

4.8. Mortalite Durumuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Hastaların takibinin %60,0'ı mortaliteyle sonuçlanmıştır. Mortalite durumuna göre tanımlayıcı özellikleri Tablo 23 ve 24'te değerlendirilmiştir.

Sepsis ağırlığı artıkça mortalite anlamlı bir şekilde artmıştır ($p<0,05$). Altta yatan hastalıklar açısından değerlendirildiğinde mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

APACHE-II skoru ve CCI mortalite gelişen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Toplam İMV süreleri ve YBÜ öncesi hastanede yatış süreleri mortalite gelişenlerde anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 23. Hastaların yaş, risk faktörleri ve skarlama sistemlerinin mortalite durumuna göre dağılımı

Mortalite			
Ortanca (en küçük – en büyük)			
	Var	Yok	p**
Yaş	75 (36 – 88)	71 (32 – 96)	>0,05
APACHE-II	23 (15 – 38)	21 (8 – 29)	0,028
CCI	7 (3 – 10)	5 (3 – 8)	0,002
Toplam YBÜ’de yatış süresi (gün)	22 (3 – 104)	16,5 (5 – 54)	>0,05
YBÜ’de yatış öncesi hastanede yatış süresi (gün)	7 (1 – 38)	3 (1 – 16)	0,007
Toplam İMV süresi (gün)	17 (3 – 104)	8 (3 – 46)	0,001

*Mann Whitney –U testi uygulanmıştır

Tablo 24. Hastaların cinsiyet ve altta yatan hastalıklarının mortalite durumuna göre dağılımı

		Mortalite		
		Var (n=27)	Yok (n=18)	p*
Cinsiyet	Erkek	22 (%73,3)	8 (%26,7)	0,022
	Kadın	5 (%33,3)	10 (%66,7)	
Sepsis	Var	18 (%81,8)	4 (%18,8)	0,006
	Sepsis	4(%57,1)	3(%42,9)	
	Ağır sepsis	6(%85,7)	1(%14,3)	
	Septik şok	8(%100)	-	
	Yok	9 (39,1)	14 (%60,9)	
Solunum yetmezliği tipi	Hipoksik	15 (%68,2)	7 (%31,8)	>0,05
	Hiperkarbik	1 (%25,0)	3 (%75,0)	
	Hipoksik-hiperkarbik	11 (%57,9)	8 (%42,1)	
KOAH	Var	12 (%52,2)	11 (%47,8)	>0,05
	Yok	15 (%68,2)	7 (%31,8)	
Solid organ tümör	Var	7(%87,5)	1 (%12,5)	>0,05
	Yok	20 (%54,1)	17 (%45,9)	
DM	Var	10 (%62,5)	6 (%37,5)	>0,05
	Yok	17 (%58,6)	12 (%41,4)	
KKY	Var	5 (%55,6)	4 (%44,4)	>0,05
	Yok	22 (%61,1)	14 (%38,9)	
KBY	Var	4 (%66,7)	2 (%33,3)	>0,05
	Yok	23 (%59,0)	16 (%41,0)	
Konnektif bağ doku hastalığı	Var	2 (%66,7)	1 (%33,3)	>0,05
	Yok	25 (%59,5)	17 (%40,5)	
Astım	Var	1 (%50,0)	1 (%50,0)	>0,05
	Yok	26 (%60,5)	17 (%39,5)	
Bronşiektazi	Var	1 (%100)	-	>0,05
	Yok	26 (%59,1)	18 (%40,9)	

*Ki-kare testi uygulanmıştır

Hastaların mortalite açısından 2. ve 8. günlerde biyobelirteçlerin değerlerinin dağılımı Tablo 25’te sunulmuştur.

Mortalite gelişenlerde 8. gün değerlendirilen PCT ve NT değerleri istatistiksel anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Mortalite açısından 2. gün değerlendirilen biyobelirteçler arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 25. Hastaların 2. ve 8. gün biyobelirteçlerin değerlerinin mortalite durumuna göre dağılımı

	Mortalite		
	Ortanca (en küçük – en büyük)		p
	var	yok	
BAL NT (nmol/L) 2. gün(n=45)	1,37 (0,12 - 55,35)	1,57 (0,11 - 101,73)	>0,05
BAL NT (nmol/L) 8. gün (n=29)*	1,94 (0,16 - 18,81)	1,81 (0,19 - 99,27)	>0,05
Serum NT (nmol/L) 2. gün(n=45)	20,08 (0,12 - 385,07)	1,62 (0,19 - 231,33)	>0,05
Serum NT (nmol/L) 8. gün (n=29)*	27,75 (1,58 - 291,99)	6,17 (0,83 - 172,08)	0,004
CRP (mg/L) 2. gün(n=45)	89 (2 - 402)	54,5 (5,9 - 318,0)	>0,05
CRP (mg/L) 8. gün (n=29)*	69 (9 - 960)	54,95 (3,45 - 180,0)	>0,05
PCT (ng/ml) 2. gün(n=45)	0,6 (0,01 - 75,0)	0,25 (0,05 - 56,82)	>0,05
PCT (ng/ml) 8. gün (n=29)*	0,47 (0,10 - 45,0)	0,14 (0,01 - 5,10)	0,005
Albumin (mg/dL) 2. gün(n=45)	2,40 (1,60 – 4,00)	3,05 (2,10 – 4,00)	>0,05
Albumin (mg/dL) 8. gün (n=29)*	2,40 (1,60 – 3,10)	2,70 (2,10 – 3,30)	>0,05
PLT ($10^3/mm^3$) 2. gün (n=45)	218000 (40800 - 605000)	189500 (22800 – 449000)	>0,05
PLT ($10^3/mm^3$) 8. gün (n=29)*	199000(59600 - 518000)	227500 (56600 – 320000)	>0,05
BK ($10^3/mm^3$) 2. gün (n=45)	15400(4430-39000)	9700(1090-18700)	>0,05
BK ($10^3/mm^3$) 8. gün (n=29)*	13280(5460-35570)	7280(1900-22970)	>0,05
INR 2. gün (n=45)	1,20 (0,88 – 2,00)	1,05 (0,90 – 1,80)	>0,05
INR 8. gün (n=29)*	1,10 (0,80 – 1,40)	1,10 (1,00 – 1,30)	>0,05
Cre (g/dL) 2. gün(n=45)	1,1 (0,4 – 7,0)	0,7 (0,1 – 2,5)	>0,05
Cre (g/dL) 8. gün (n=29)*			>0,05
ALT (U/L) 2. gün(n=45)	26,0 (3,0 – 1032,0)	22,0 (6,0 – 68,0)	>0,05
ALT (U/L) 8. gün (n=29)*			>0,05

*5 hastanın taburcu olması, 6 hastanın ölmesi, 5 hastanın ekstübe olması nedeni ile 29 hasta ortanca 8. gün tekrar değerlendirilmiştir. **Mann Whitney –U testi uygulanmıştır.

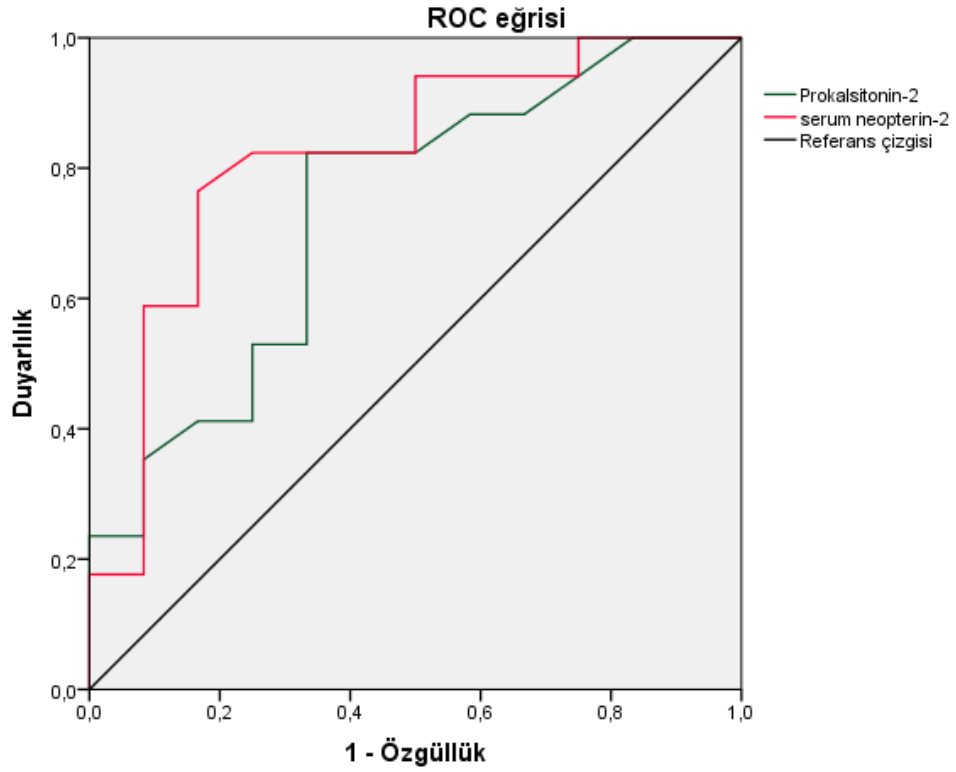
4.9. NT ve PCT'nin Prognostik Güçlerinin Karşılaştırılması

Mortalite gelişenlerde istatistiksel olarak anlamı yüksek saptanan 8. gün serum NT ve PCT sonuçlarının prognostik değerinin saptanması için ROC analizi uygulananmış, Tablo 26 ve şekil 8'de sunulmuştur.

Serum NT'nin mortalite tahminindeki gücü %82,1; PCT'nin mortalite tahminindeki gücü %73,5 olarak saptanmıştır.

Tablo 26. Mortalite için anlamı olan biyobelirteçlerin prognostik güçleri

Değişken	%95 Güven Aralığı (%)			p
	Area Under Curve (%)	Alt Sınır	Üst sınır	
Serum NT-2	82,1	65,8	98,4	0,004
PCT-2	73,5	54,8	92,3	0,034



Şekil 8. Bazı biyobelirteçlerin prognostik güçleri

Serumda NT ve PCT değerlerinin mortalitede kullanılabilecek kesme noktaları ve bu noktaların duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri, pozitif ve negatif olasılık oranları ile bunların %95 güven aralıkları Tablo 27’ de sunulmuştur.

Sekizinci gün serum NT mortalite için duyarlılığı % 82,4; özgüllüğü % 75,0; PPD % 76,7; NPD % 80,9; 11,15 nmol/L’nin üzerinde mortalite gelişme ihtimali 3,30 kat artarken, 11,15 nmol/l’nin altında mortalite gelişme ihtimali 0,23 kat azalmıştır. Sekizinci gün PCT mortalite için duyarlılığı % 82,4; özgüllüğü %

66,7; PPD % 71,2; NPD % 79,1; 0,3 ng/ml'nin üzerinde mortalite gelişme ihtimali 2,47 kat artarken, 0,3 ng/ml'nin altında mortalite gelişme ihtimali 0,23 kat azalmıştır.

Tablo 27. Biyobelirteçlerin mortalite için belirlenen kesme noktaları

Değişken	Kesme Noktası	Duyarlılık (%)	Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük (%)	Özgüllük (%95 GA)	PPD (%)	PPD (%95 GA)	NPD (%)	NPD (%95 GA)	Pozitif Olasılık Oranı (%95 GA)	Negatif Olasılık Oranı (%95 GA)
Serum NT 8. gün	11,15	82,4 (79,90 - 84,71)	-	75,0 (72,19 - 77,66)	-	76,72 (74,08 - 79,22)	-	80,99 (78,32 - 83,47)	-	3,30 (2,95 - 3,68)	0,23 (0,20 - 0,27)
PCT 8. gün	0,3	82,4 (79,90 - 84,71)	-	66,7 (63,68 - 69,62)	-	71,22 (68,52 - 73,81)	-	79,12 (76,22 - 81,82)	-	2,47 (2,26 - 2,71)	0,26 (0,23 - 0,30)

4.10. Serum NT ve PCT Ardışık Takibinin Prognostik Değeri

İkinci ve sekizinci günlerde serum NT ölçümleri arasındaki değişimin mortalite durumuna göre dağılımı Tablo 28'de değerlendirilmiştir.

Serum NT ölçümleri arasında %45 ve daha fazla düşüş veya her iki ölçümde de NT değeri 10,0 nmol/L'nin altında tespit edilenlerde, edilmeyenlere göre istatistiksel anlamlı olarak daha az ölüm gözlenmiştir (p=0,008) .

Tablo 28. Serumdaki iki NT ölçümü arasındaki değişimin mortalite durumuna göre dağılımı

	Mortalite		P
	Yok	Var	
Grup 1	11	7	0,008
Grup 2	1	10	

*Grup 1: İki ölçüm arasındaki NT değeri düşüşü %45 ve daha fazla veya her iki ölçümde de NT değeri 10,0nmol/L'nin altında tespit edilenler. Grup 2: İki ölçüm arasındaki NT değeri düşüşü %45'ten daha az tespit edilenler veya artış olanlar.

İkinci ve sekizinci günlerde PCT ölçümleri arasındaki değişimin mortalite durumuna göre dağılımı Tablo 29’da değerlendirilmiştir.

Serum PCT ölçümleri arasında %85 ve daha fazla düşüş veya her iki ölçümde de PCT değeri 0,5 ng/ml’nin altında tespit edilenlerde, edilmeyenlere göre mortalite durumunda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 29. Serumdaki iki PCT ölçümü arasındaki değişimin mortalite durumuna göre dağılımı

	Mortalite		p
	Yok	Var	
Grup 1	7	5	0,148
Grup 2	5	12	

*Grup 1: İki ölçüm arasındaki PCT değeri düşüşü %85 ve daha fazla veya her iki ölçümde de PCT değeri 0,5 ng/ml’nin altında tespit edilenler. Grup 2: İki ölçüm arasındaki NT değeri düşüşü %85’ten daha az tespit edilenler veya artış olanlar.

Mortalite riskini tespit etmek için oluşturulan lojistik regresyon modeline mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı değişkenler (serumda NT düşüşü, APACHE-II, 8. gün PCT, CCI, antibiyotik kullanım süresi ve sepsis) dâhil edilmiş ve Tablo 30’da sunulmuştur.

Serum NT değerinin %45’ ten az düşüş olması (grup 2) mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Serum NT değerinde %45 ve daha az düşüş olanlarda olmayanlara göre 87,73 kat fazla mortalite gerçekleştiği bulunmuştur. Ayrıca sepsis olanlarda, olmayanlara göre 65,7 kat, CCI yükseldikçe 3,61 kat daha fazla mortalite gerçekleştiği bulunmuştur.

Tablo 30. Mortalite için istatistiksel anlamlı yüksek saptanan; laboratuvar belirteçleri, risk faktörü ve skarlama sistemini içeren lojistik regresyon modeli

Değişken	Beta*	OR**	%95 GA***	p
Serum NT düşüşü (grup 2)****	4,47	87,73	1,43 – 5358,02	0,03
CCI	1,28	3,61	1,06 – 12,25	0,03
Sepsis	4,18	65,7	1,43 – 3007,76	0,03
Sabit	-10,41			0,0001

*Beta:Katsayı **OR:Odds ratio ***GA: Güven aralığı ****Grup 2: İki ölçüm arasındaki NT değeri

düşüşü %45'ten daha az tespit edilenler veya artış olanlar

Sağ kalım süresi açısından sepsis, altta yatan hastalıklar ile 2. ve 8. gün NT değişimi Tablo 31’de sunulmuştur.

Serum NT düşüşü % 45 ve daha fazla ve 2 ölçümde 10 nmol/L altında tespit edilen hastaların oluşturduğu grupta ortalama sağ kalım süresi 58,65 gün (%95 GA 36,44 – 80,85) , iki ölçüm arasındaki NT değeri düşüşü %45’ten daha az veya artış olan hastaların oluşturduğu grupta sağ kalım süresi ortalaması 30,20 gün (%95 GA 15,40 – 44,99) olarak tespit edilmiştir. Serum NT düşüşü gerçekleşmeyen hastalarda sağ kalım süresi istatistiksel olarak anlamlı olarak kısalmıştır ($p<0,05$). Ayrıca solid organ tümörü olanlar ile olmayan arasında sağ kalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$)

Tablo 31. Bazı değişkenlere göre hastaların ortalanca sağkalım süreleri

	Ortanca Sağkalım (gün)	%95 Güven Aralığı	p
Cinsiyet			0,21
Kadın	48,14	21,66 – 74,61	
Erkek	34,35	23,69 – 45,01	
Sepsis			0,57
Yok	60,73	38,08 – 83,39	
Var	34,44	27,13 – 41,75	
KOAH			0,38
Yok	41,53	26,65 – 56,41	
Var	32,31	24,20 – 40,43	
Solid organ tümör			0,006
Yok	42,78	30,83 – 54,73	
Var	20,37	9,68 – 31,06	
DM			0,82
Yok	36,50	25,55 – 47,45	
Var	38,14	19,47 – 58,88	
KKY			0,84
Yok	38,63	27,27 – 50,00	
Var	32,53	20,88 – 44,18	
KBY			0,65
Yok	39,05	27,35 – 50,75	
Var	33,94	20,66 – 47,22	
Konnektif bağ doku hastalığı			0,37
Yok	37,70	26,28 – 49,13	
Var	53,00	45,16 – 60,84	
Astım			0,65
Yok	34,36	26,38 – 42,41	
Var	104,0	104,0	
Bronşiektazi			0,58
Yok	38,74	28,29 – 48,19	
Var	25,0	25,0	
Serum NT düşüşü*			0,02
Grup 2	30,20	15,40 – 44,99	
Grup 1	58,65	36,44 – 80,85	

*Grup 1: İki ölçüm arasındaki NT değeri düşüşü %45 ve daha fazla ise veya her iki ölçümde de NT değeri 10,0nmol/L'nin

altında tespit edilenler. Grup 2: İki ölçüm arasındaki NT değeri düşüşü %45'ten daha az tespit edilenler veya artış olanlar.

Ortalama sağkalım süresine etki eden risk faktörlerin tespiti için Cox Regresyon Modeli oluşturulmuş ve Tablo 32’de sunulmuştur.

Cox Regresyon Modeli’ne serumda NT düşüşü, APACHE-II, ikinci PCT, CCI, antibiyotik kullanım süresi ve sepsis dâhil edilmiştir. Serum NT değerinde %45 ve daha fazla düşüşü sağ kalım süresi açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Serum NT değerinde %45 ve daha fazla düşüş olmayanlarda olanlara göre 6,74 kat ortalama sağ kalım süresinin kısaldığı bulunmuştur. Ayrıca sepsis olanlarda, olmayanlara göre 8,46 kat ortalama sağ kalım süresinin kısaldığı bulunmuştur.

Tablo 32. Ortalama sağkalım süresine etki eden risk faktörleri için oluşturulan Cox regresyon modeli

Değişken	Beta	Hazard ratio	%95 GA	p
Serum NT düşüşü (grup-2)*	1,90	6,74	1,84 – 24,61	0,04
Antibiyotik kullanım süresi (gün)	- 0,07	0,93	0,86 – 1,01	0,52
Sepsis	2,13	8,46	1,3843 – 51,61	0,02

*Grup 2: İki ölçüm arasındaki NT değeri düşüşü %45’ten daha az tespit edilenler veya artış olanlar.

5.TARTIŞMA

Sepsis, konağın enfeksiyona verdiği sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bununla beraber, sistemik inflamatuvar yanıtı açan travma cerrahi, yanık ve pankreatit gibi enfeksiyon dışı durumlar ile benzer klinik bulgular nedeniyle karışabilmektedir. Bu klinik durumları ayırmada kullanılabilecek altın standart bir yöntem bulunmamaktadır.

Sepsis süregelen ve komplike bir sendromdur, ağır sepsis ve septik şoka ilerledikçe mortalitesi artmaktadır. Septik şokta mortalite oldukça yüksektir ve yaklaşık %60'a ulaşmaktadır. Sepsiste sağ kalımı ve mortaliteyi belirleyen en önemli etkenin erken tanı ve tedavi olduğu bilinmektedir. Enfeksiyon odağının saptanmasına yönelik kullanılan geleneksel mikrobiyolojik yöntemlerin sonuçlanması için 24 saatten fazla süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süreç içerisinde tanıdaki karışıklıkları ortadan kaldıracak ya da antibiyotik tedavisi başlanmasını ve takibini yönlendirecek öngörücü belirteçlerin kullanımı önerilmektedir.

Son yıllarda sepsisin erken tanı ve tedavisinde kullanılabilecek biyobelirteçler yoğun olarak araştırılmaktadır. Bu biyobelirteçlerin tanısal ve prognostik değere sahip olabilmesi için kolay ölçülebilir ve ulaşılabilir olmasının yanında hastalığın erken evresinde prognoz hakkında bilgi vererek klinisyene müdahale fırsatı sağlaması gerekmektedir.

Sepsis patogenezinde yer alan mikroorganizma ürünleri (LPS, endotoksin) ve bu ürünlerin mononükleer fagositik sistemin (MNS) aktivasyonu

ile ortaya çıkardığı TNF- α , IL-1 ve INF- γ tarafından monosit ve makrofajlarca salgılanan monosit/makrofaj spesifik mediyatörlerin izlemi; hastanın immünolojik durumu, komplikasyonların gelişimi ve tedavi stratejilerindeki adaptasyon ve kontrolü hakkında bilgi sağlamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda sepsis tanısı ve prognozunda monosit/ makrofaj spesifik mediyatör olan NT'nin serum ve BAL örneklerindeki sonuçları ve sepsis tanısı, takibi ve prognozunda kullanılması önerilen PCT, CRP ve albumin gibi inflamatuvar değişkenler ile karşılaştırılması araştırılmaktadır.

Sepsisli hastalarda primer enfeksiyon odağı ve etken mikroorganizmanın tespitinin antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmek açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Sepsiste etken mikroorganizma tespit edebilme oranı düşük olmasına rağmen antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce uygun kültür örneklerinin alınması önerilmektedir. Sepsiste primer enfeksiyon odağı ve etken sıklıklarının değerlendiren bazı çalışmalar irdelenmiştir.

Demirdağ ve arkadaşları tarafından 40 sepsisli hastada yürütülen çalışmada primer enfeksiyon odağı sıklık sırasıyla; pulmoner sistem, üriner sistem, kan dolaşımı ve intraabdominal bölge olarak saptanmıştır. Hastalarda en sık gram negatif etkenler (%47,5) tespit edilmiştir (92). Günel ve arkadaşları tarafından yapılan 50 sepsisli hastanın incelendiği başka bir çalışmada da primer enfeksiyon odağı olarak pulmoner sistem enfeksiyonu (%58) ilk sırada bulunmuştur. Bahsi geçen bu çalışmada da gram negatif mikroorganizmalar ilk sırada saptanmıştır (93). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmadaki bulgular incelendiğinde 2004-2005 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hastanesi YBÜ’de sepsis tanılıyla takip edilen hastaların %68’inde gram negatif, %30’unda gram pozitif mikroorganizma etken olarak saptanmıştır. Gram negatif bakteriler ağırlıklı olarak *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri ve *Klebsiella pneumoniae* olarak ayırt edilmiştir. Aynı çalışmada, en sık enfeksiyon odağı VIP (%49,2) olarak belirlenmiştir (94). ABD’de yapılan 22 yıllık verilerin incelendiği çalışmada; 1979-1987 yılları arasında sepsisin en sık nedeni gram-negatif mikroorganizmalar iken 1987 yılından sonra en sık neden gram-pozitif mikroorganizmalar olmuştur. 2000 yılında sepsis etkenlerinin %52,1’i gram-pozitif mikroorganizmalar, %37,6’sı gram-negatif mikroorganizmalar, %4,7’si polimikrobiyal enfeksiyonlar, %1’i anaerob mikroorganizmalar, %4,6’sı fungal mikroorganizmalar olarak tespit edilmiştir. Fungal mikroorganizmalar ile sepsis sıklığında %207 artış gözlenmiştir (4). Yunanistan’da 2006-2013 yılları arasında 31 hastanenin, 41 bölümünde (21 medikal - 20 cerrahi) prospektif yapılan çalışmada, sepsis tanısı konulan 3.147 hastadan etken izole edilen 754’ü çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma 2006 - 2009 ve 2010 - 2013 şeklinde iki döneme ayrılmış ve iki dönem arasındaki epidemiyolojik değişiklikleri araştırmayı amaçlamıştır. Gram negatif etkenlerde artış, karbapenem ve sefalosporinlere dirençte anlamlı artış saptanmıştır. Gram pozitif etkenlerde ise ikinci dönemde azalma gözlenmiştir (24). 1989 - 2005 yılları arasında saptanan 125 toplum kökenli sepsis olgusunun retrospektif incelendiği Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapılan çalışmada; olguların %14’ünde etken tespit edilebilmiştir. Gram pozitif mikroorganizmalar %64, gram negatif ajanlar ise %36 sıklıkta tespit edilmiştir. En sık sepsis odağı üriner sistem olarak saptanmıştır

(25). 2003 - 2006 yılları arasında 9 merkezde 1.470 hastada kan dolaşım enfeksiyonu geriye dönük incelenmiş, hastalar %29 toplum kökenli, %56 toplum başlangıçlı - sağlık hizmeti ilişkili, %15 ise hastane başlangıçlı - sağlık hizmeti ilişkili olarak gruplandırılmıştır. Bütün gruplarda en sık etken gram pozitif mikroorganizmalarken, izole edilen 1.574 etkenin %28'inde *Staphylococcus aureus* (% 13 metisilin direnci), %24'ünde *E.coli*, % 10'unda ise *koagulaz negatif Staphylococcus* saptanmıştır (23).

Çalışmamızda en sık enfeksiyon odağı pulmoner sistem olarak tespit edilmiştir. Hastalarda en sık gram negatif mikroorganizmalar saptanmıştır. Bunların içerisinde en sık *Acinetobacter baumannii* tespit edilmiştir. Sunulan çalışmalarda sepsisli hastalarda etken olan mikroorganizma sıklıklarını primer enfeksiyon odağı, hastaların toplum kökenli veya hastane kökenli olması, YBÜ'de yatış, çalışmanın yapıldığı YBÜ florası, ülke ve yılların etkilediği görülmüştür. Literatürde bakteriyemili hastalarda etken olarak gram pozitif mikroorganizmalar daha sık saptanmaktadır. Ancak sepsisli hastalarda etken mikroorganizma elde etme sıklığı düşük olması nedeniyle bakteriyemik seyreden olguların bulunduğu çalışmalar ile etken dağılımı açısından karşılaştırmak uygun bulunmamıştır. Bununla beraber, literatürde sepsisli hastalarda gram negatif mikroorganizma ve mantarlarda artış olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda, ülkemizde YBÜ'de takip edilen sepsis hastalarını inceleyen çalışmalardakine benzer mikroorganizma profili olduğu gözlenmiştir.

Sepsis insidansı orantılı bir şekilde yaşlı yetişkinlerde artmaktadır. Çalışmamız, yaşlarının ortancası 74 (32-96) olan 45 olgu ile yürütülmüştür.

ABD’de yaşın; sepsis insidansı, ağırlığı ve klinik sonuçları üzerindeki bağımsız etkisini araştırmak amacıyla 10.422.301 hasta ile yürütölen bir çalışmada 65 yaşından büyük olmanın sepsis riskini 13,1 kat arttırdığı belirlenmiştir (95). Çalışmamızda sepsis olanların yaşlarının ortancası, sepsis olmayanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak olgularımızın çoğunluğunun 65 yaşından büyük olması nedeniyle karşılaştırma yapılmamıştır.

Sepsis gelişimini kolaylaştıran bazı risk faktörleri ve daha duyarlı hasta gruplarının varlığı bilinmektedir. Bazı kronik hastalıklar (DM, KKY, KBY ve KOAH), AIDS, malignite ve alkolizm gibi immünsüpresyon yaratan duyarlı hasta gruplarının sepsis gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir (96).

Avrupa’ da 8 ölkede 28 merkezde yapılan epidemiyolojik sepsis çalışmasında, başvuru sırasında enfeksiyonu olan 2.996 hastada en sık altta yatan hastalıklar AIDS (%78,6), solid organ tümörü (%60,5), KBY (%46,1), KOAH (%42,0), KKY (%36,3) ve DM (%34,8) olarak saptanmıştır (97).

Çin’de 2010 yılında yapılan SIRS’lı 262 yaşlı hastanın incelendiğı çalışmada ise DM ve malignensi en yaygın altta yatan hastalık olarak tespit edilmiştir. Bunu kronik böbrek hastalığı ve karaciğer sirozu takip etmiştir. Ancak sepsis olan ve olmayan iki grupta altta yatan hastalıklar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (98). Benzer şekilde, çalışmamızda da sepsis olan ve olmayan gruplar arasında altta yatan hastalıklar açısından fark saptanmamıştır. Sepsisli hastalarımızda da KBY, KOAH, solid organ tümörü ve DM en yaygın altta yatan hastalık olarak saptanmıştır. Ancak sepsisli hastalarda altta yatan hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sepsis gelişimi kolaylaştıran risk faktörleri olarak invazif girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, YBÜ’de yatış ve yatış sürelerinin uzun olması sayılmaktadır (99). Çalışmamızda da İMV süreleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süreleri ve YBÜ’de yatış süreleri sepsis olan grupta anlamlı yüksek saptanmıştır.

NT’nin IFN- γ ve LPS tarafından aktive edilmiş makrofaj/monosit tarafından salgılanması ve septik şokta hipotansiyon patofizyolojisinde yer alan NO’nın sentez basamaklarındaki hız kısıtlayıcı mediyatörlerle olan benzer etkileşimi nedeniyle, sepsisli hastalarda tanı amacıyla kullanılması amaçlayan çalışmalar yapılmıştır.

Hensler ve arkadaşları 137 travma hastasında prospektif olarak sepsis ve çoklu organ yetmezliği tanısında NT ve PCT’nin tanı değerini araştırmıştır. Hastalar 0. 2. ve 7. günlerde NT ve PCT açısından değerlendirilmiştir. Sepsis gelişen 89 hastada en sık enfeksiyon odağı pulmoner sistem olarak belirlenmiştir. Sepsis olan grupta NT (ortanca 7,61 nmol/L) ve PCT (ortanca 0,70 ng/ml) değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (100).

Galley ve arkadaşları 10 septik şoklu ve 10 septik olmayan kritik hastayı dâhil ettikleri çalışmada, tetrahidrobiopterin ve nitrit/nitrat konsantrasyonunun septik şokta erken biyobelirteç olarak kullanımını araştırmıştır. Tetrahidrobiopterin ve nitrit/nitrat konsantrasyonu YBÜ’ye yatışın ilk üç gününde septik şoklu hastalarda anlamlı yüksek saptanmıştır. Septik şoktaki hipotansiyondan NOS izotip-2 aktivasyonu ile üretilen NO sorumlu tutulmaktadır. NO üretiminde hız kısıtlayıcı basamak olan NOS izotip-2 ile tetrahidrobiopterin sentezinin birinci basamağı

olan GTP-siklohidrolaz-1 enzimini aynı mediyatörler tarafından uyarılmaktadır. GTP-siklohidrolaz-1 inhibitörleri, NOS izotip-2'nin mRNA'sının aktivitesini azaltmaktadır (101). NT de GTP siklohidrolaz-1 tarafından sentezlenmektedir. Ayrıca 6 piruviltetrahidropterin sentetaza sahip olmayan monosit ve makrofaj hücrelerinde aktivasyonlarının bir göstergesi kabul edilen NT oluşmaktadır (79). Bu şekilde NT'nin septik şoktaki artışı açıklanabilmektedir.

1996 yılında Çin'de yanık hastalarında ağır sepsis gelişimi ile NT ve dolaşımdaki endotoksin ilişkisini araştıran çalışmada, yanık alanı %35' den fazla olan 35 hasta ile 22 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Prospektif yapılan çalışmada, yanık sonrası 1, 3, 7, 14, 21 ve 28. günlerde hastaların serum örnekleri toplanmış ve hastalar septik olduğunda örnekler günlük alınmaya başlanmıştır. Yanık hastalarının kontrol grubuna göre 3. günden itibaren NT değerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Çalışma süresince 15 hastada ACCP/SCCM uzlaş konferans kriterlerine uygun olarak sepsis tanısı konulmuştur. Sepsis gelişen (n=15) hastalarda, sepsis gelişmeyenlere göre (n=20) NT seviyeleri 14. ve 28. günlerde anlamlı yüksek saptanmıştır. Hastaların 17'sinde ölçülebilir endotoksin seviyesi saptanmıştır. Sepsisli hastalarda endotoksin değeri anlamlı yüksek bulunmuştur. Endotoksin ölçülebilir olanlarda anlamlı yüksek NT seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca, NT ve endotoksin seviyeleri arasında pozitif yönlü korelasyon da saptanmıştır (102).

Sunulan literatür örneklerinde olduğu gibi çalışmamızda da benzer şekilde serum ve BAL NT seviyeleri sepsiste anlamlı yüksek saptanmıştır. NT ile tetrahidrobiyopterinde aynı sentez basamaklarının yer alması nedeni ile yapılan

çalışmada sepsisli hastalarda NT'nin de anlamlı yüksek olacağı öngörülmektedir. Monosit ve makrofajlardan endotoksin etkisiyle NT üretiminin arttığı bilinmektedir. Bu durumun sepsiste NT'nin anlamlı yüksek olmasını açıkladığı düşünülmektedir.

Sepsiste tanı kriterleri arasında inflamatuvar belirteçler olarak yer alan CRP ve PCT'nin çalışmamızdakine benzer bir şekilde sepsis olan hastalarda anlamlı yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma incelenmiştir. Luzzani ve arkadaşları tarafından 2003 yılında YBÜ hastalarında enfeksiyon ile sepsisi saptamak ve sepsisin şiddetini belirlemek için serum PCT ve CRP değerlerinin araştırıldığı çalışmaya 70 hasta dâhil edilmiştir. 800 hasta günü ACCP/SCCM kriterlerine göre enfeksiyon saptanmayan [n=337 (%42,1)], SIRS [n=211 (%26,4)], lokalize enfeksiyon [n=52 (%6,5)] ve sepsis [n= 200 (%25,0) (sepsis, n=132; ağır sepsis n=25 ve septik şok n= 43)] olmak üzere dört tanı grubuna ayrılmıştır. Sepsis olan ve sepsis olmayan (SIRS) gruplarda PCT değerleri sırasıyla, 0,4 ng/mL ve 3,65 ng/mL; CRP değerleri ise sırasıyla 79,9 mg/L ve 115,6 mg/L olarak saptanmış ve anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca, lokalize enfeksiyonu olanlar ile olmayanlar arasında PCT değerleri açısından anlamlı fark saptanmışken, CRP değerleri arasında fark saptanmamıştır (103). PCT, CRP değerlerinin sepsis olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu çalışmamızdaki gibi literatürde de gösterilmiştir (104-108).

Çalışmamızda ayrıca negatif akut faz reaktanı olan albumin değeri anlamlı düşük bulunmuştur. Sepsiste organ disfoksiyonu göstergesi olarak kullanılan PLT

sayısı anlamlı düşük ve INR, Cre değerleri de anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur (109-114).

Sepsis, ağır sepsis ve septik şoka ilerleyen bir süreçtir. NT'nin sepsis, ağır sepsis ve septik şokta SIRS'lı hastalara veya kontrol gruplarına göre yüksek olduğu ve sepsis ağırlığı artıkça yükseldiği gösterilmiştir.

Baydar ve arkadaşları, cerrahi YBÜ'deki sepsisli hastalarda üriner NT seviyelerini değerlendirmek amaçlı, 32 hasta ve 30 kontrol grubu ile çalışma yürütmüştür. Hastalar SIRS (n=10), sepsis (n=8), septik şok (n=9) ve çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS=multiple organ dysfunction syndrome) (n=5) olmak üzere gruplandırılmıştır. Hastalar ile kontrol grubu arasında NT seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Sepsis, septik şok ve MODS (çoklu organ yetmezliği sendromu - multiple organ dysfunction syndrome) gruplarında SIRS'lı hastalara göre anlamlı yüksek NT değerleri saptanmıştır. Sepsis, septik şok ve MODS grupları arasında NT değerleri septik şoklu hastalarda en yüksek saptanmıştır. Ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır (15).

Girgin ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada SIRS (n=9), sepsis (n=8), septik şok (n=10) ve MODS (n=7) şeklinde gruplandırılmış 34 hastanın YBÜ yatışının 1. gününde serum NT seviyesini belirlemek amaçlanmıştır. SIRS, sepsis, septik şok ve MODS gruplarında NT ortalama değerleri sırasıyla, $34,6 \pm 9,6$ nmol/L, $74,2 \pm 16,0$ nmol/L, $79,7 \pm 11,3$ nmol/L ve $79,1 \pm 12,5$ nmol/L saptanmıştır. Hastaların NT seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. SIRS grubu ile diğer hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı

yükseklik saptanırken sepsis, septik şok ve MODS'lu hastaların arasında anlamlı fark saptanmamıştır (115).

Çalışmamızda yapılan çalışmalardakine benzer şekilde NT seviyeleri sepsis şiddetiyle beraber artış göstermiştir. Ayrıca sepsis şiddeti ile serum NT arasında pozitif yönlü normal güçte bir korelasyon saptanmıştır. Fakat bu yükseklik sunulan çalışmalardaki gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

PCT ve CRP'nin sepsis ağırlığına göre seviyelerinin dağılımını inceleyen çalışmalar değerlendirilmiştir. Nargis ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yürütülen çalışmada 73 YBÜ hastası takip edilmiştir. Hastalar SIRS olmayan (n=18), SIRS olan sepsis olmayan (n=27) ve sepsis olan (n=28) şeklinde gruplandırılmıştır. Sepsis olmayanlar ile sepsis olanlar arasında PCT ve CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmada sepsisli hastalar sepsis (n=15), ağır sepsis (n=7) ve septik şok (n=6), olarak da gruplara ayrılmıştır. Bu gruplarda sepsis ağırlaştıkça PCT ve CRP değerleri artmıştır. Ancak gruplar arasında PCT ve CRP değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (105). 2013 yılında Çin' de yapılan bir çalışmada, 30 hasta SIRS, 100 hasta sepsis olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. İki grup arasında PCT ve CRP değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Sepsisli hastalar, sepsis (n=36), ağır sepsis (n=35) ve septik şok (n=29) şeklinde 3 alt gruba ayrılmışlardır. Bu araştırmada PCT ve CRP değerleri sepsis şiddeti arttıkça yükselmiştir. PCT değerleri açısından 3 grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (108). Müller ve arkadaşları, sepsisin şiddeti ile serum PCT ve CRP düzeylerinin orantılı olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Ayrıca, sepsis, ağır sepsis ve septik şokta PCT'nin her bir grupta

karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır. PCT' nin sepsiste yükseldiği ve tanıda kullanılabilecek yararlı ve hastalıkların şiddetini gösteren iyi bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (116). Çalışmamızda da CRP değeri serum NT gibi sepsis şiddeti artıkça artmaktadır. Çalışmalarla benzer şekilde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda PCT değeri sepsis şiddeti artıkça istatistiksel anlamlı bir şekilde artmıştır. Ancak literatürden farklı olarak bu fark sepsis ile septik şok ve ağır sepsis grupları arasındaki farktan kaynaklanmıştır. Ağır sepsis ve septik şoklu hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca PCT ile sepsis ağırlığı arasında pozitif yönlü normal güçte korelasyon saptanmıştır.

APACHE-II skoru hastanın akut fizyolojik durumu, yaşı ve kronik hastalıklarını içine alan bir skorelama sistemi olması nedeni ile hastalık şiddetini ve prognozunu gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda da sepsis ağırlaştıkça APACHE-II skoru istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Her üç grup arasında ayrı ayrı fark saptanmıştır. Ayrıca sepsis ağırlığı ile APACHE-II skoru arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptanmıştır. Kolombiya'da yapılan sepsis aşamalarının gelişimi açıklamak amacıyla yürütülen çok merkezli kohort çalışmasında, 2.681 hastanın çalışmaya dâhil edildiği anda 136 (5,1%)'sında sepsis olmadan enfeksiyon, 575 (21,4%)'inde sepsis, 1576 (58,8%)'sında ağır sepsis ve 394 (14,7%)'ünde septik şok saptanmıştır. Sepsisin klinik aşamalarında APACHE-II ve SOFA (Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi - Sequential Organ Failure Assessment) skoru orantılı olarak artmıştır. Hastalar bir hafta boyunca sepsis aşamalarındaki değişim ve mortalite açısından günlük değerlendirilmiştir. Sepsis

aşamalarındaki progresyonun belirleyicileri açısından yapılan çok değişkenli analizde APACHE-II ve SOFA skorunda artışın anlamlı düzeyde risk göstergesi olduğu tespit edilmiştir (117).

Çalışmamızda sepsis göstergesi olarak kullanılan serum NT değeri ile daha önce sepsis tanısında kullanılan birçok biyobelirteç ile ilişkisi araştırılmıştır. Serum NT ile sepsis tanısında kullanılan bazı biyobelirteçlerin ilişkisini değerlendiren yayınlar irdelenmiştir.

Gomez-Jimenez ve arkadaşlarının çalışmasında, monosit ve makrofaj fonksiyonunu güçlü bir şekilde baskılayan ve bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu inflamatuvar yanıtı kontrol etmekten sorumlu IL-10 ile NT arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptanmıştır (118).

Ploder ve arkadaşların 2008 yılında yaptıkları 18 sepsisli hastanın 12-14 gün boyunca yaptıkları takiplerinde alınan 84 örnekle yürüttükleri çalışmada sepsisli hastalarda NT ($30,3 \pm 36,4$ nmol/L) kontrol grubuna ($5,3 \pm 2,7$ nmol/L) göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada sepsisli hastalarda kan konsantrasyonları arttığı bilinen fenilalanin de sepsisli hasta örneklerinde anlamlı yüksek saptanmış ve NT ile fenilalanin arasında normal güçte pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır (119).

Girgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsisli hastalarda NT ile beraber hücrel immünite aktivitesinin göstergesi olduğu düşünülen triptofan ve kinureninin de sepsisli hastalarda anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. NT ile triptofan/kinurenin oranı arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptanmıştır (115).

Çalışmamızda ise serum NT seviyeleri ile PCT seviyeleri arasında pozitif yönlü güçlü, CRP ile pozitif yönlü normal güçte korelasyon saptanmıştır. Ayrıca negatif akut faz reaktanı olarak kullanılan albumin ve sepsiste organ fonksiyon bozukluğu kriteri olarak kullanılan PLT sayısı ile negatif yönlü normal güçte korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki PCT, CRP, albumin ve PLT sayısı ile korelasyonu ve literatürde sunulan ve sepsisli hastalarda yüksek tespit edilen belirteçler ile korelasyonu proinflatuvar bir mediyatör olan NT'in sepsis tanısında diğer belirteçler gibi kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda serum NT değerleri ile BAL NT arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptanmıştır. Dhondt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada makrofaj aktivasyonu olan farklı patolojik durumlarda BAL ve serum NT düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Sarkoidoz (n=19), pulmoner enfeksiyon (n=10), interstisyel akciğer hastalığı (n=20) ve kontrol (n=8) olarak gruplandırılmıştır. Hastalar ile kontrol grubu arasında BAL ve serum NT seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmış ve BAL ile serum NT değerleri arasında çalışmamıza benzer şekilde pozitif yönlü güçlü korelasyon tespit edilmiştir (120).

BAL NT'nin tüberküloz, sarkoidoz, ARDS tanısında kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar bulunmaktadır (120-122). Çalışmamızda ise BAL NT sepsis grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu durumun sepsis grubunda primer enfeksiyon odağı olarak %91 sıklıkta VİP olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. BAL'daki NT kaynağının alveolar makrofajların sitümülasyonu ve transalveolar geçiş olduğu düşünülmektedir. Bu durumda sepsis grubunda BAL

NT yüksekliği serum kaynaklı da olabilmektedir. Çalışmamızda sepsis grubunda primer odağı olarak VIP olanlar ile olmayanlar sayısal farklılıklar nedeni ile karşılaştırılamamıştır. Ancak VIP hastaların tanısında kullanılan CPIS ile sadece BAL NT arasında pozitif yönlü güçlü korelasyon saptanmıştır. Prat ve arkadaşları acil servise başvuran yetişkin hastalarda pnömoni etiyolojisi ve ağırlığını göstermek amacıyla NT ve PCT'nin yararını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmada pnömoni tanısı koydukları 217 hastanın, etken mikroorganizması gösterilen 116'sı çalışmaya dâhil edilmiştir. 76 hastada pnömokok pnömonisi, 21 hastada legionella pnömonisi, 13 hastada akciğer tüberkülozu, 6 hastada *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi saptanmıştır. Etken mikroorganizma açısından NT ve PCT açısından fark saptanmamıştır. Hastalardan 15'inde pnömoniye sekonder bakteriyemi saptanmıştır. Bakteriyemi olanlarda olmayanlara göre NT istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Pnömokok ve legionella pnömonisi ile takip edilen hastalarda PSİ (pneumonia severity index=pnömoni ağırlık skoru) hesaplanmıştır. PSİ ile NT ve PCT arasında korelasyon saptanmış ve NT ile PCT'nin pnömoni şiddetini göstermede kullanılabileceği vurgulanmıştır. Çalışmamızda da CPIS kriteri ile korele saptanan BAL NT değerleri VIP tanısında kullanılabileceği öngörülmüştür.

Hastalık şiddeti ve prognoz göstergesi olan APACHE-II skoru gibi klinik bir skarlama sistemi ile biyobelirteçlerin korelasyonu, hasta kliniği ile ilişkisini göstermesi amacıyla çalışmalarda kullanılmıştır. Kushimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bakteriyel enfeksiyonu bulunan 6 hastanın 7 gün boyunca 40

farklı zamanda ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment - SOFA), APACHE II skorları ve CRP, PCT seviyeleri hesaplanmıştır. Bu farklı zamanlarda hastalardan septik şok (n=10) ve septik şok olmayan (n=30) iki grup oluşturulmuştur. PCT değerleri ile SOFA (ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi - sequential organ failure assessment) ve APACHE II skoru arasında anlamlı korelasyon bulunduğu belirtilmiştir. Hastaların PCT ve CRP değerleri arasında ve CRP değerleri ile SOFA ve APACHE II skoru arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hastalık şiddetini değerlendirmede PCT'nin CRP'den daha faydalı olduğu belirtilmiştir (123).

Türkiye'de yapılan ve 40 sepsisli hasta ile yürütülen bir çalışmada da APACHE-II skoru ile PCT düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış ancak CRP ile saptanmamıştır (92).

Çalışmamızla benzer şekilde APACHE II skoru ile PCT arasında pozitif yönlü normal kuvvette korelasyon saptanmış ve APACHE II skoru ile CRP arasında korelasyon saptanmamıştır.

Gomez-Jimenez ve arkadaşlarının 24 septik şoklu 12 kritik YBÜ hastasını karşılaştırdıkları çalışmada NT seviyelerinin septik şokta anlamlı yüksek ve APACHE II skoru ile pozitif yönlü güçlü korele olduğu saptanmıştır (118). Benzer şekilde Girgin ve arkadaşlarının tarafından yürütülen YBÜ'de sepsisli ve sepsis olmayan hastalarda NT düzeyini araştırdıkları çalışmada, çalışmamızla benzer biçimde APACHE II skoru ile NT arasında pozitif yönlü normal kuvvette korelasyon bulunmuştur (115).

Çalışmamızda APACHE II skoru ile PCT ve NT arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle PCT ve NT'yi APACHE II skoru gibi hastanın kliniği, prognozu ve hastalığın şiddetini hakkında bir gösterge olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

NT'in sepsiste kullanımı ve sepsis olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın sepsisteki tanı gücü sınırlı çalışmada gösterilmiştir. PCT ile CRP sepsisteki tanı değeri bir çok çalışmada irdelenmiş ve meta-analizler yayınlanmıştır.

Ruokonen ve arkadaşları tarafından prospektif olarak yürütülen bir çalışmada yoğun bakımda takip edilen enfeksiyon, sepsis ve septik şok gelişen ya da gelişmeyen 208 hastada PCT ve NT' nin sepsisteki tanısal değerini araştırmak amaçlanmıştır. Hastaların 162'sinde enfeksiyon saptanırken 46'sında enfeksiyon meydana gelmemiştir. Enfeksiyon tanısı, ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC - Center for Disease Control and Prevention) kriterlerine göre konulmuş ve en sık pulmoner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir. Enfeksiyon saptanan hastaların 22 'si kan dolaşımı enfeksiyonu ve 24'ü septik şok olarak gruplandırılmıştır. Hastaların santral venöz kateter takıldığı andan itibaren 2 gün boyunca 8 saat arayla alınan örneklerinde PCT, NT ve CRP çalışılmıştır. 1.ve 2. günün en yüksek değerleri üzerinden analizler yapılmıştır. Enfeksiyon saptanmayan hastalar ile enfeksiyon olan bütün gruplar arasında 1. ve 2. gün PCT ve NT açısından anlamlı fark saptanmıştır. CRP açısından sadece septik şoklu hastalar ile enfekte olmayan grup arasında fark saptanmıştır. Enfeksiyon tanısına yönelik belirlenen kesme noktaları ile 1. gün örneklerinde NT için (18 nmol/L)

duyarlılık %62,7; özgüllük %78,3 ve 2. gün örneklerinde NT için (16 nmol/L) duyarlılık %69,3; özgüllük %67,9 olarak saptanmıştır. 1. gün örneklerinde PCT için (0,8 ng/L) duyarlılık %67,7; özgüllük %47,8 ve 2. gün örneklerinde PCT için (0,9 ng/L) duyarlılık %60,9; özgüllük %63,0 olarak saptanmıştır (86).

2004 yılında PCT ve CRP ile ilgili yapılmış geniş ölçekli (351 çalışma) bir meta-analizde veriler ayrıntılı olarak değerlendirilip duyarlılık ve özgüllüğe ait bulguların ortalamaları alınmıştır. İnflamasyonun neden olduğu non-enfeksiyöz durumla bakteriyel enfeksiyon ayırımında serum PCT değerleri CRP değerlerinden daha anlamlı düzeyde duyarlı bulunmuştur. PCT için duyarlılık değeri %88 (%95CI: %80–%93) iken CRP için %75 (%95CI: %62–%84) bulunmuştur. PCT değeri belirlenen kesme noktalarının üzerindeyken sepsis olma riski [+ LR, 3,58; (%95CI, 2,99–4,28)] CRP’den [+LR, 2,43 (% 95CI, 2,03–2,92)] daha yüksek saptanmıştır (124).

2006 yılında SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok ayırımında serum PCT ve CRP değerlerinin karşılaştırıldığı, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin incelendiği 33 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde; serum PCT için duyarlılık %42 ile %97 arasında özgüllük ise %48 ile %100 arasında saptanmıştır. Serum PCT için kesme noktası ise 0,6 ng/mL ile 5 ng/mL arasında CRP için kesme noktaları ise 39-180 mg/L arasında tespit edilmiştir. CRP ve PCT’nin beraber çalışıldığı 15 çalışmada PCT’nin ortalama duyarlılığı CRP’ ye göre (sırasıyla %78,0; %71,0 ve $p=0,02$) anlamlı yüksek saptanmıştır (125).

Wacker ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı 30 çalışmanın dâhil edildiği bir başka meta-analizde ise 3.244 kritik YBÜ hastası analiz edilmiştir. Hastaların %57' si sepsis ve %43' ü enfeksiyon dışı SIRS olarak belirlenmiştir. Dâhil edilen 30 çalışmanın 22'sinde sepsis (%42), ağır sepsis (% 20) ve septik şok (%38) şeklinde gruplandırılmıştır. PCT kesme noktalarının medyan değeri 1,1 ng/ml (çeyrekler arası değer 0,5-2) ve eğri altında kalan alan %85,0 (%95 CI %81,0-%88,0), duyarlılık %77,0 (%95 CI: %72,0-%81,0) ve özgüllük %79,0 (%95 CI: %74,0-%84,0) olarak saptanmıştır. Fagan nomogramında ortanca kesme noktasının üzerinde %20 insidansı %48' e taşımıştır (9).

Çalışmamızda NT ve PCT'nin sepsis tanısındaki duyarlılığı, Roukonen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre, daha yüksek tespit edilmiştir. Bu farkın Roukonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik şoklu ve sepsisli hastaların enfekte olan hastaların içerisinde küçük (%29,6) bir kısmı oluşturmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Literatürde NT'nin sepsis tanısındaki duyarlılık ve özgüllük değerleri ile ilgili başka veri olmaması nedeni ile karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak PCT ve CRP'nin sepsisteki tanı değerinin karşılaştıran meta-analizlerde çalışmamızdaki benzer duyarlılık ve özgüllük sonuçları mevcuttur. Çalışmamızda PCT için verilen kesme noktası, meta-analizlerde verilen kesme noktaları aralıklarının alt sınırında; CRP'nin ise verilen aralıklarda yer aldığı görülmüştür. Bu durumun çalışmalardaki hastaların primer enfeksiyon odağı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızdakine gibi primer enfeksiyon odağı alt solunum yolları enfeksiyonu olan çalışmaların dâhil edildiği başka bir meta-analizde PCT için kesme noktaları 0,25 ve 1 ng/ml arasında saptanmıştır

(126). Meta-analizde sepsis insidansı % 20 iken PCT kesme noktasının yüksek olması durumunda hastanın sepsis olma ihtimali %48 yükselmiştir. Çalışmamızda da sepsis insidansı % 50 olup PCT belirlenen kesme noktasının üzerinde olduğu zaman hastanın sepsis olma ihtimali %79 yükselmiş, benzer bir artış tespit edilmiştir. Yine sunulan meta-analizlerle benzer şekilde çalışmamızda da belirlenen kesme noktalarının üzerindeyken sepsis olma olasılığını PCT'nin CRP'den daha fazla artırdığı görülmüştür. Çalışmamızda PCT'nin duyarlılıkları ve özgüllükleri literatürle uyumlu bir şekilde NT ve CRP' den yüksek saptanmıştır. BAL NT değerinin sepsis için özgüllüğü ve PPD'si, duyarlılığı ve NPD'sine göre yüksek bulunmuştur. Bu durumun ARDS, sarkoidoz, bronşiektazi, KOAH gibi infeksiyon dışı nedenlerinde BAL NT'yi yükseltmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu durum BAL NT'nin sepsis tanısında kullanımını kısıtlamaktadır. Ancak serum NT'nin özellikle duyarlılığının yüksek olması nedeni ile sepsiste kullanılması önerilmektedir.

Son yıllarda yapılan yayınlarda sepsis tanısında kullanılan biyobelirteçlerin kombine kullanımı önerilmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalar incelenmiştir.

Gibot ve arkadaşlarının 154'ü sepsis olan 300 kritik YBÜ hastasında PMNL CD64 indeks, PCT ve sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1) 'in sepsisteki tanı değerinin ayrı ayrı ve kombine olarak göstermek amaçlanmıştır. Çalışmada üç testin birden belirlenen kesme noktalarının üzerinde olma durumunda sepsis tanısı için eğri altında kalan alan artmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizinde her üç testin birden kesme

noktalarının üzerinde olma durumunda sepsis riskini 2355 kat artırdığı gösterilmiştir [OR 2355,2 (%95 GA 221,2–25079,9)] (12).

Acil serviste yapılan başka bir çalışmada 452 sepsis (190 sepsis, 262 ağır sepsis ve septik şok), 200 sepsis olmayan hastanın 8 biyobelirteç ile sepsis ve ağır sepsisteki tanı değerleri araştırılmıştır. PCT, IL-6, D-dimer, BK sayısı, PLT sayısı, CRP, beyin natriüretik peptid, immatür nötrofil yüzdesi ile yapılan lojistik regresyon modelinde PCT, IL-6 ve D-dimer bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Üç testin kombine kullanımında, eğri altında kalan alan, duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD açısından her üç testin tek kullanımına göre daha yüksek tespit edilmiştir (114).

Gao ve arkadaşları 49 fare ile yaptıkları abdominal sepsis hayvan modelinde, biyobelirteçlerin kombinasyonunu tanı ve prognoz belirlemek için kullanımını araştırmışlardır. BUN, Cre, kreatin kinaz, IL-6, ALT (alanin aminotransferaz), monosit kemoatraktan protein-1(MCP-1), PLT sayısı, granulosit-makrofaj koloni sitümüle edici faktör (GM-CSF) gibi biyobelirteçler ile yapılan logistik regresyon modelinde BUN, Cre, IL-6 ve GM-CSF bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu 4 biyobelirtecine kombinasyonunun duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD'si sepsis tanı değeri tek tek biyobelirteçlere göre daha yüksek saptanmıştır (113).

Delogu ve arkadaşlarının gram negatif etken mikroorganizma saptadıkları 57 sepsisli hastayla yaptıkları logistik regresyon modelinde septik şok gelişimi için NT ve IL-2 reseptörü bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. NT'nin septik

şok gelişmesi riskini 2,3081 kat, IL-2 reseptörünün ise 4,0006 kat artırdıkları saptanmıştır (127).

Çalışmamızda kullanılan biyobelirteçlerin tek tek içine alındığı lojistik regresyon modelinde ise sepsis riskini serum NT 1,040 kat, CRP 1,022 kat artırmakta, albumin ise 0,03 kat sepsis olma riskini azaltmaktadır. Her üç biyobelirteç sepsis tanısında bağımsız değişkenler olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda bağımsız risk faktörü olarak belirlenen NT ve CRP ile bağımsız koruyucu olan albumin değerlerinin sepsis tanısında kombine kullanımı tanı değerini sunulan çalışmalardakine benzer birşekilde artırmıştır. Bu üç biyobelirtecin kombinasyonunun, tek tek biyobelirteçlere göre sepsis tanı değeri, duyarlılık, özgüllük, NPD, PPD'si daha yüksek saptanmıştır. Sepsis tanısında biyobelirteçlerin birlikte kullanımının günlük pratik uygulamalarda daha faydalı olacağını düşündürmektedir.

İp ve arkadaşlarının acil serviste yaptıkları çalışmada, toplum kökenli pnömoni (TKP) nedeni ile başvuran hastalarda bakteriyel ve viral etiyoloji ayırımında PCT, NT ve CRP'nin tanı değerlerini belirlemeyi amaçlamışlardır. 139 bakteriyel ve 128 viral kaynaklı TKP'li hastada, 146 sağlıklı kontrol grubuna göre PCT, NT ve CRP değeri anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Viral ve bakteriyel etiyolojiyi ayırmada NT'nin tahmin gücü PCT ve CRP'ye göre yüksek bulunmuştur. CRP ve NT'nin birlikte kullanımının, tanı değerini artırdığı (0,857) tespit edilmiştir. Ancak PCT'nin CRP ve NT' ye eklenmesinin tanı değerine (0,856) katkısı bulunmamıştır. NT'nin TKP için sınır değeri 10 nmol/L olduğunda duyarlılığı %96,9 ile en yüksek tespit edilmiştir. TKP'de etiyolojik olarak

tahmininde CRP/NT oranının kullanımı önerilmiştir (128). Rainer ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmada, 561 TKP'li hasta etiyolojik açıdan viral (81), bakteriyel (117) ve etiyolojisi saptanamayan (363) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Viral ve bakteriyel kaynaklı hastaların NT ve CRP değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. CRP'nin NT'ye oranının etiyolojik ayrımı yapmada tanı değeri (0,840) en yüksek bulunmuştur (129).

Sunulan iki yayında, NT ve CRP toplum kökenli pnömoni tanısında kullanılmıştır. NT ve CRP'nin birlikte kullanımının ise tedavi öncesi etken tahmin gücünün daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda da NT ve CRP'nin birlikte kullanımının sepsis tanı gücünü artırdığı bulunmuştur. Ancak, bu biyobelirteçlerin etiyolojik açıdan tahmin gücü etken dağılımları nedeni ile karşılaştırılamamıştır. Sepsiste olası etkenlere yönelik ampirik tedavi gereksinimi bilinmektedir. Bu veriler ışığında özellikle yoğun bakım ünitesinde sepsisli hastalarda, CRP ve NT'nin birlikte kullanımının etken tahmindeki değerinin, bu şekilde kurgulanacak çalışmalarla desteklenebileceği düşünülmüştür.

Sepsis, koroner YBÜ dışındaki YBÜ'lerde en sık ölüm nedenleri arasında gösterilmektedir (2). Yirmi dört Avrupa ülkesinde gerçekleştirilen SOAP çalışmasında; septik şoklu olguların mortalitesi %54,1 olarak saptanmıştır (5). Fırat Üniversitesinde yapılan bir başka çalışmada ise YBÜ'de sepsisli hastaların mortalite sıklığı %63 olarak kaydedilmiştir (8). Sepsis mortalitesi yüksek bir durumdur ve ağır sepsis, septik şoka ilerledikçe mortalitesi artmaktadır.

Çalışmalarda sepsisli hastalar için farklı mortalite sıklıkları verilmektedir. Bunun nedeninin, çalışmaların farklı koşullarda, birimlerde ve altta yatan hastalıklar açısından farklı hasta gruplarında yapılması olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda sepsis olan hastaların mortalitesi %66,7 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç, ülkemizde yapılan ve nozokomiyal kaynaklı sepsisli hastaları içeren Fırat Üniversitesi çalışmasıyla benzer bulunmuştur.

Sepsis, ağır sepsis ve septik şoklu hastaların mortalite sıklıkları bazı literatür verileriyle değerlendirmiştir. Brezilya'da 2004-2005 yılında YBÜ'de yatan hastalarda yapılan bir çalışmada 1.179 hasta analiz edilmiştir. SIRS bulguları olan 1.048 (%88,9) hastanın 554 (%47)'ünde enfeksiyon varlığı kanıtlanmıştır. Bunların 30 (%2,5)'u sepsis, 269 (%22,8)'u ağır sepsis ve 255 (%21,6)'i septik şok tanısı almıştır. Klinik sonuçlara bakıldığında; sepsis şiddeti arttıkça mortalite sıklıklarının arttığı görülmüştür. Sepsis olan hastaların %32,8'i, ciddi sepsisli hastaların %49,9'u, septik şok tanılı hastaların ise %72,7'si mortalite ile sonuçlanmıştır (130).

Rangel-Frausto ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada 3.708 hastanın 2.527 (%68)'sinde SIRS bulguları saptanmış ve mortalite sıklıkları, sepsis hastalık şiddetine göre kademeli artış göstermiştir. SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok mortalite sıklıkları sırasıyla, %7, %16, %20 ve %46 olarak saptanmıştır (131).

Çalışmamızda mortalite sıklığı sepsis olmayanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Sepsisli olgu sayısı az olmasına rağmen benzer şekilde çalışmamızda da sepsis şiddeti arttıkça mortalite sıklığı anlamlı şekilde artmaktadır. Sepsis, ağır

sepsis ve septik şok mortalite sıklıkları sırasıyla, %57,1; %85,7 ve %100 olarak saptanmıştır.

APACHE II skoru YBÜ’de yatan hastalarda hastalık şiddetini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Çalışmamızda sepsis olan ve ölen hastalarda APACHE II skoru sepsis olmayan ve yaşayan hastalara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Pamukkale Üniversitesi’nde 120 hasta ile yürütülen ve APACHE II skorunun prognostik değerini araştıran bir çalışmada, hastalar sepsis ve sağkalım durumlarına göre gruplandırılmış ve APACHE-II skorları karşılaştırılmıştır. APACHE II skoru ortalamasının en yüksek değeri sepsis olan ve ölen grupta ($23,21 \pm 5,4$) olup sonrasında sırasıyla sepsisli yaşayan, sepsis-olmayan ölen ve sepsis-olmayan yaşayan grupları gelmiş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (132).

Knaus ve arkadaşlarının 5.815 yoğun bakım hastasında yürüttükleri araştırmada tüm non-operatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 aralığında iken, mortalite sıklıkları %40-75 olarak bulunmuştur (133).

Çalışmamızda APACHE-II skoru mortalite gerçekleşenlerde, gerçekleşmeyenlere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. APACHE-II ortancaları ve mortalite sıklıkları sunulan çalışmalar ile benzer aralıklarda tespit edilmiştir.

Serum NT ve PCT’nin, mortalite ile sonuçlanan hastalarda anlamlı daha yüksek olduğunu gösteren, prognostik gösterge olarak kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar incelenmiştir.

Ploder ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada 18 sepsisli hasta yatışlarından itibaren 12-14 gün boyunca 3 gün arayla toplam 83 serum örneği

değerlendirilmiştir. Takip edilen hastaların 7 'si ölümle sonuçlanmıştır. Neopterin konsantrasyonları izlem sırasında artmış ve ölenlerde ölmeyenlere göre 10 ve 13 gün ölçümlerinde istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (134)

Fışgın ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 50 sepsis hastası ölüm (n=23) ve sağ kalım (n=27) durumlarına göre iki gruba ayrılmıştır. NT ve PCT'in prognostik faktör olarak sepsisteki rolleri araştırılmıştır. Ölen hastaların NT ortalaması 59,52 nmol/L, sağ kalanların NT ortalaması ise 19,76 nmol/L olup anlamlı fark tespit edilmiştir. PCT açısından ölenler ile sağ kalanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. NT'nin duyarlılığı %78,3; özgüllüğü %59,3; PPD'si %62,1 ve NPD'si %76,2 olarak saptanmıştır (13).

Kübner - Kielb ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise hastalar koroner bypass yapılan 42 hasta, sepsisli 41 hasta ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Sepsisli hastaların olduğu grup ölenler (%39) ve sağ kalanlar (%61) olmak üzere ayrılmıştır. Koroner bypass yapılanlar ise operasyon sonrası komplikasyon gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Sepsisli hastalarda ölenlerde ve sağ kalanlarda NT açısından anlamlı fark saptanmıştır. Hastalara sepsis tanısı konulduktan sonra 1. 2. 3. ve 5. gün NT ve PCT ölçümleri yapılmıştır. 1. 2. 3. ve 5. günlerde mortalite belirleyicisi olarak NT eğri altında kalan alanları sırasıyla; %77, %87, %89 ve %96 olarak saptanmıştır. NT için kesme noktası 41 nmol/L olduğunda PPD/NPD sırasıyla, %67/64, %72/84, %83/93 ve %90/100 olarak saptanmıştır. PCT için eğri altında kalan alanlar sırasıyla; %66 %84 %87 ve %94 olarak tespit edilmiştir. Kesme noktası 3 ng/ml olduğu zaman PPD/NPD

sırasıyla; %70/67, %80/83, %84/88, %88/100 olarak tespit edilmiştir. Operasyon sonrası komplikasyon gelişenlerde gelişmeyenlere göre PCT ve NT değerleri anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 2. gün alınan örneklerde PCT ve NT ölen hastalarda daha yüksek saptanmış ancak anlamlı fark saptanmamıştır. 8. gün alınan örneklerde ise NT ve PCT değerleri ölen hastalarda anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu durum sunulan çalışmayla uyumlu olarak günler ilerledikçe, ardışık ölçümler ile NT ve PCT'nin prognostik gücünün artışıyla ilişkilendirilmiştir. 8. gün NT ve PCT eğri altında kalan alanlar sırasıyla %82 ve %73 olarak saptanmıştır. NT ve PCT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, PPD ve NPD değerleri sunulan iki çalışmanın arasında değerler olarak tespit edilmiştir. Sunulan çalışmalarda biyobelirteçlerin seyrinin prognoz açısından daha belirleyici olduğu vurgulanmıştır.

Sepsiste kullanılan biyobelirteçlerin ardışık olarak incelenmesi, tedavi sonlandırma ile taburculuk kararında ve prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Poddar ve arkadaşları tarafından 137 septik şok ve 34 ağır sepsisli, toplam 181 sepsis hastası incelenmiştir. Hastaların yatışında ve yatışının dördüncü gününde PCT ölçümleri değerlendirilmiştir. Yatışından dördüncü gününe hastaların PCT değerlerinin düşüşleri ortalaması yaşayanlarda 1,58 ng/ml; ölenlerde 0,28 ng/ml olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PCT değeri 1 ng/ml üzerinde olanların %70' den fazla düşüş tespit

edilmesi sağ kalım açısından özgüllüğü %64, duyarlılığı %75 olarak bulunmuştur (135).

Georgopoulou ve arkadaşlarının PCT seyrinin prognostik değerini araştırdıkları çok merkezli prospektif çalışmada, 289 sepsisli hastanın sepsis tanısının 1. ve 3. gün seyri değerlendirilmiştir. Hastalar iki ölçüm arasındaki PCT değeri düşüşü %30 ve daha fazla ise veya her iki ölçümde de PCT değeri 0,25 ng/ml altında tespit edilenler (grup-1) ile iki ölçüm arasındaki PCT değeri düşüşü %30'ten daha az tespit edilenler veya artış olanlar (grup-2) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. %30'luk düşüş %80 duyarlılıkla mortaliteyi göstermesi nedeni ile kullanılmıştır. Yapılan lojistik regresyon modelinde PCT düşüşü hasta sağ kalımı için bağımsız koruyucu bir değişken olarak saptanmıştır (136).

Çalışmamızda 2 ve 8. günlerinde NT'nin %45'ten az düşüş olanlarda istatistiksel anlamlı daha fazla ölüm görülmüştür. Mortalite açısından anlamlı değişkenlerden oluşturulan lojistik regresyon modelinde serum NT düşüşünün %45 den az olması mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Buna karşın PCT' nin düşüşü mortalite açısından anlamlı bir değişken olarak tespit edilmemiştir.

Locoma ve arkadaşlarının 318 KOAH'lı hastada yaptıkları çalışmada, KOAH ataklı 217 hasta 2 yıl takip edilmiştir. 55 hastada mortalite gerçekleşmiştir. Ölenlerin sadece son 1 ayları içerisinde değerlendirilen PCT ve NT değerleri, yaşayanlarınkine göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. PCT, CRP ve

NT'nin 2 yıllık sağ kalım süresi açısından yapılan cox regresyon modelinde NT yüksekliği sağ kalım süresi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (137).

Çalışmamızda sağ kalım süreleri açısından incelendiğinde ise NT değerinde %45 düşüş olmayanlarda sağ kalım süresi ortancası 30,20 gün olup, düşüş olanlarda 58,65 gün olarak tespit edilmiştir. Sağ kalım süreleri açısından yapılan cox regresyon modelinde NT düşüşü olmaması çalışmamızda da bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

6.SONUÇLAR

- PCT; PCT, CRP ve NT biyobelirteçleri içinde, sepsis tanı gücü ve duyarlılığı en yüksek biyobelirteç olarak bulunmuştur.
- Araştırılan serum NT, CRP yüksekliği ve albumin düşüklüğü sepsis için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.
- CRP, NT ve albuminin kombine kullanımı sepsis tanı gücünü artırmıştır.
- APACHE-II skoru sepsis şiddetinde bir gösterge olarak kullanılabilir.
- PCT ve NT'nin sepsis ağırlığı hakkında fikir verebileceği düşünülmektedir.
- BAL NT'nin CPIS skoru gibi VIP tanısında kullanılabileceği düşünülmektedir.
- İzlenen hastalarda en sık infeksiyon odağı VIP ve en sık etken *Acinetobacter baumannii* olarak tespit edilmiştir.
- YBÜ'de İMV, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma ve YBÜ'de yatış süresinin uzaması sepsis gelişime riskini artırmaktadır.
- YBÜ' ne yatış öncesi hastanede yatış süresi, İMV süresi, sepsis şiddeti, 8. gün serum NT ve PCT değerleri ile APACHE-II ve CCI skorları mortalite gelişenlerde daha yüksek bulunmuştur.
- Serum NT'nin mortalite tahmin gücü PCT'ye göre yüksek bulunmuştur.
- Serum NT değerinde %45'ten az düşüş veya artış olması mortalite ve sağ kalım süresinin kısalması için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.
- Ardışık (YBÜ yatışın 2 ve 8. günü) ölçümlerde serum NT değerinde %45'ten az düşüş veya artış olan hastalarda daha çok mortalite görülmüştür.

- PCT değerlerinde ardışık ölçümlerde değişimin mortaliteye etkisi görülmemiştir.
- Serum NT değerinin özellikle YBÜ’de sepsisin tanısında kullanılması önerilebilir.
- NT izleminin prognoz göstergesi olarak kullanabileceğini düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013;41(2):580-637. Epub 2013/01/29.
2. Prucha M, Bellington G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2014;440C:97-103. Epub 2014/12/03.
3. Vincent JL. EPIC II: sepsis around the world. *Minerva anesthesiologica*. 2008;74(6):293-6. Epub 2008/05/27.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1546-54. Epub 2003/04/18.
5. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*. 2006;34(2):344-53. Epub 2006/01/21.
6. S. Ö. Sepsisi tanıyormuyuz ?. *ANKEM Derg*. 2006.;2(20):40-.
7. Aygen B KÜ, Güven M, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım üniteleri nozokomial enfeksiyonları sürveyansı: Epidemioloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. *Yoğun Bakım Dergisi ;*. 2001;1(122):30.
8. Sevim E Çİ, Karlıdağ G. . : Fırat Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen nazokomial sepsiste mortalite için risk faktörleri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2011;16(2):71-7.
9. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(5):426-35. Epub 2013/02/05.
10. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Critical care clinics*. 2006;22(3):503-19, ix-x. Epub 2006/08/09.
11. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock*. 2013;40(5):358-65. Epub 2013/10/04.
12. Gibot S, Bene MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(1):65-71. Epub 2012/04/28.
13. Tasdelen Fisgin N, Aliyazicioglu Y, Tanyel E, Coban AY, Ulger F, Zivalioglu M, et al. The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. *Southern medical journal*. 2010;103(3):216-9. Epub 2010/02/06.
14. Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, Khairkhah H, Ashtiani MH, Abedini M, et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2010;14(3):252-5. Epub 2010/09/14.
15. Baydar T, Yuksel O, Sahin TT, Dikmen K, Girgin G, Sipahi H, et al. Neopterin as a prognostic biomarker in intensive care unit patients. *Journal of critical care*. 2009;24(3):318-21. Epub 2009/03/31.
16. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2013;369(9):840-51. Epub 2013/08/30.
17. Donald Armstrong JC. *Infectious diseases*. Donald Armstrong JC, editor1999. 2 p.

18. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-55. Epub 1992/06/01.
19. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. Critical care medicine. 2013;41(6):1450-7. Epub 2013/03/20.
20. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Critical care medicine. 2001;29(7):1303-10. Epub 2001/07/11.
21. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Critical care medicine. 2007;35(5):1284-9. Epub 2007/04/07.
22. Kurt C. Sepsis ile İlişkili Tanımlar, Epidemiyoloji, İnsidans ve Klinik. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2006;51(Güncel Bilgiler Işığında Sepsis):17 - 26.
23. Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, Fowler VG, Jr., et al. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter cohort study. PloS one. 2014;9(3):e91713. Epub 2014/03/20.
24. Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, Vlachogiannis G, Perdios I, Nathanail C, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. BMC infectious diseases. 2014;14:272. Epub 2014/06/03.
25. GÜLER H AH, HEPER Y, YILMAZ E, SINIRTAŞ M, Ç ÖZTÜRK R MISTİK S HELVACI O TÖRE,. Toplum Kökenli Sepsis: 125 Olgunun Retrospektif Değerlendirmesi. flora. 2010;15(1):11-5.
26. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. Archives of internal medicine. 1994;154(1):26-34. Epub 1994/01/10.
27. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. Current opinion in infectious diseases. 2007;20(4):345-52. Epub 2007/07/05.
28. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. Nature. 2001;410(6832):1103-7. Epub 2001/04/27.
29. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, Chan MK, Dinarello CA. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. Federation proceedings. 1987;46(1):97-104. Epub 1987/01/01.
30. van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? Shock. 1995;3(1):1-12. Epub 1995/01/01.
31. Szabo G, Kodys K, Miller-Graziano CL. Elevated monocyte interleukin-6 (IL-6) production in immunosuppressed trauma patients. I. Role of Fc gamma RI cross-linking stimulation. Journal of clinical immunology. 1991;11(6):326-35. Epub 1991/11/01.
32. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Annals of internal medicine. 1996;125(8):680-7. Epub 1996/10/15.

33. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Critical care clinics*. 1989;5(2):199-220. Epub 1989/04/01.
34. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood*. 2000;96(7):2329-37. Epub 2000/09/26.
35. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*. 1993;103(2):565-75. Epub 1993/02/01.
36. Walport MJ. Complement. First of two parts. *The New England journal of medicine*. 2001;344(14):1058-66. Epub 2001/04/05.
37. Furebring M, Hakansson LD, Venge P, Nilsson B, Sjolín J. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2002;6(4):363-70. Epub 2002/09/13.
38. Liu D, Lu F, Qin G, Fernandes SM, Li J, Davis AE, 3rd. C1 inhibitor-mediated protection from sepsis. *J Immunol*. 2007;179(6):3966-72. Epub 2007/09/06.
39. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2007;4(8):444-54. Epub 2007/07/27.
40. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvascular research*. 2011;81(3):281-8. Epub 2011/03/01.
41. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive care medicine*. 2003;29(7):1052-61. Epub 2003/06/13.
42. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Current opinion in anaesthesiology*. 2009;22(2):143-9. Epub 2009/04/25.
43. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Critical care medicine*. 2002;30(2):276-84. Epub 2002/03/13.
44. Rosser DM, Stidwill RP, Jacobson D, Singer M. Cardiorespiratory and tissue oxygen dose response to rat endotoxemia. *The American journal of physiology*. 1996;271(3 Pt 2):H891-5. Epub 1996/09/01.
45. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002;360(9328):219-23. Epub 2002/07/23.
46. Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, Welty-Wolf KE, Ali AS, Shitara H, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(8):768-77. Epub 2007/06/30.
47. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, Amiot DM, 2nd, Buchman TG, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *Jama*. 2002;287(13):1716-21. Epub 2002/04/03.
48. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(6):1781-5. Epub 2000/06/14.
49. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Jr., Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95(5):1122-5. Epub 1997/03/04.

50. Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, Inthorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock*. 1999;12(3):174-80. Epub 1999/09/15.
51. Fink MP, Fiallo V, Stein KL, Gardiner WM. Systemic and regional hemodynamic changes after intraperitoneal endotoxin in rabbits: development of a new model of the clinical syndrome of hyperdynamic sepsis. *Circulatory shock*. 1987;22(1):73-81. Epub 1987/01/01.
52. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):98-104. Epub 2002/07/02.
53. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003;101(10):3765-77. Epub 2003/01/25.
54. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest*. 1987;91(6):883-8. Epub 1987/06/01.
55. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(2):444-51. Epub 1998/08/12.
56. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Critical care medicine*. 2009;37(10 Suppl):S331-6. Epub 2010/02/06.
57. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Reviews of infectious diseases*. 1983;5(1):35-53. Epub 1983/01/01.
58. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388-416. Epub 2005/02/09.
59. Klouche M, Schroder U. Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2008;46(7):888-908. Epub 2008/07/16.
60. Ghillani PP, Motte P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer research*. 1989;49(23):6845-51. Epub 1989/12/01.
61. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of clinical biochemistry*. 2001;38(Pt 5):483-93. Epub 2001/10/06.
62. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8. Epub 1993/02/27.
63. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(8):679-87; quiz 88. Epub 2000/08/26.
64. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection*. 1999;27(1):34-5. Epub 1999/02/23.
65. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Critical care medicine*. 2002;30(9):2091-5. Epub 2002/09/28.

66. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(8):735-46; quiz 46-7. Epub 1997/08/01.
67. Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive care medicine*. 2002;28(3):235-43. Epub 2002/03/21.
68. Reinhart K, Carlet J. Procalcitonin-a new marker of severe infection and sepsis. *Intensive care medicine*. 2000;26 Suppl 2:S145. Epub 2008/05/13.
69. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, et al. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *Journal of medical microbiology*. 2002;51(5):433-42. Epub 2002/05/07.
70. Aitken LM, Williams G, Harvey M, Blot S, Kleinpell R, Labeau S, et al. Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Critical care medicine*. 2011;39(7):1800-18. Epub 2011/06/21.
71. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *International archives of allergy and immunology*. 1993;101(1):1-6. Epub 1993/01/01.
72. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001;26(5):319-29. Epub 2001/10/27.
73. Hamerlinck FF. Neopterin: a review. *Experimental dermatology*. 1999;8(3):167-76. Epub 1999/07/02.
74. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society* [et al]. 2003;52(8):313-21. Epub 2003/09/25.
75. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Current drug metabolism*. 2002;3(2):175-87. Epub 2002/05/11.
76. Hyland K, Howells DW. Analysis and clinical significance of pterins. *Journal of chromatography*. 1988;429:95-121. Epub 1988/07/29.
77. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Advances in clinical chemistry*. 1989;27:81-141. Epub 1989/01/01.
78. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, et al. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *The Journal of experimental medicine*. 1984;160(1):310-6. Epub 1984/07/01.
79. Thony B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *The Biochemical journal*. 2000;347 Pt 1:1-16. Epub 2000/03/23.
80. Melichar B, Solichova D, Freedman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(1):240-52. Epub 2006/02/01.
81. Millner MM, Frantal W, Thalhammer GH, Berghold A, Aigner RM, Fuger GF, et al. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children. *Clinical chemistry*. 1998;44(1):161-7. Epub 1998/04/29.

82. Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, Nichol CA. Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. *Life sciences*. 1984;35(18):1895-901. Epub 1984/10/29.
83. http://www.neopterin.net/neopterin_e.pdf.
84. Arat A. Neopterinin Klinik Önemi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1993;13:224-30.
85. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochemical pharmacology*. 1997;53(6):755-63. Epub 1997/03/21.
86. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(4):398-404. Epub 2002/04/16.
87. Yuksekol I, Ozkan M, Akgul O, Tozkoparan E, Al-Rashed M, Balkan A, et al. Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(8):771-6. Epub 2003/08/19.
88. Akbulut HH, Celik I, Akbulut A, Yuce P, Kilic SS. Serum neopterin levels in patients with brucellosis. *The Journal of infection*. 2005;51(4):281-6. Epub 2005/11/18.
89. Kern P, Rokos H, Dietrich M. Raised serum neopterin levels and imbalances of T-lymphocyte subsets in viral diseases, acquired immune deficiency and related lymphadenopathy syndromes. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 1984;38(8):407-11. Epub 1984/01/01.
90. Fuchs D, Jager H, Popescu M, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MP, et al. Immune activation markers to predict AIDS and survival in HIV-1 seropositives. *Immunology letters*. 1990;26(1):75-9. Epub 1990/10/01.
91. Daito K, Suou T, Kawasaki H. Serum and urinary neopterin levels in patients with chronic active hepatitis B treated with interferon. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*. 1994;83(3):303-16. Epub 1994/03/01.
92. Kutbettin Demirdağ MÖ, Ahmet Gödekmerdan, Mustafa Cihangiroğlu, Ahmet Kalkan. Sepsis Olgularında Prokalsitonin, TNF-a ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2003;1 (16):21-4.
93. Özgür Günel FU, Ünal Erkorkmaz. Sepsisli Hastalarda Prokalsitoninin Prognostik Değeri. *Klinik Dergisi*. 2011; (1): 24(1):31-5.
94. Hörü Gazi TE, Semra Kurutepe, Nuray Gürsev, Süheyla Sürücüoğlu. Celal Bayar Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane İnfeksiyonlarının Süveyansı. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2007;7(4):452-7.
95. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical care medicine*. 2006;34(1):15-21. Epub 2005/12/24.
96. A.A. Ç. Sepsis gelişimini kolaylaştıran faktörler ve sepsis patogenezi. . *ANKEM Dergisi*. 2006;20(2):43-6.
97. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine*. 2002;28(2):108-21. Epub 2002/03/22.
98. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(3):518-22. Epub 2010/02/19.

99. YALÇIN AN. Nozokomiyal Sepsis: Risk Faktörleri, Hastanede Yatış Süresi, Ek Maliyet, Prognozu Etkileyen Faktörler ve Mortalite Hastane enfeksiyonları Dergisi. 1998;2:230-6.
100. Hensler T, Sauerland S, Lefering R, Nagelschmidt M, Bouillon B, Andermahr J, et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock*. 2003;20(5):420-6. Epub 2003/10/16.
101. Galley HF, Le Cras AE, Yassen K, Grant IS, Webster NR. Circulating tetrahydrobiopterin concentrations in patients with septic shock. *British journal of anaesthesia*. 2001;86(4):578-80. Epub 2001/09/28.
102. Yao YM, Yu Y, Wang YP, Tian HM, Sheng ZY. Elevated serum neopterin level: its relation to endotoxaemia and sepsis in patients with major burns. *European journal of clinical investigation*. 1996;26(3):224-30. Epub 1996/03/01.
103. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Critical care medicine*. 2003;31(6):1737-41. Epub 2003/06/10.
104. Deng S, Zhu H, Wang K, Cao T. Procalcitonin as a marker of sepsis and outcome in patients with neurotrauma: an observation study. *BMC anesthesiology*. 2013;13(1):48. Epub 2013/12/18.
105. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *International journal of critical illness and injury science*. 2014;4(3):195-9. Epub 2014/10/23.
106. Dong Z, Jianxin Z, Haraguchi G, Arai H, Mitaka C. [Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac operation]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2014;26(7):478-9. Epub 2014/08/29.
107. Talebi-Taher M, Babazadeh S, Barati M, Latifnia M. Serum inflammatory markers in the elderly: are they useful in differentiating sepsis from SIRS? *Acta medica Iranica*. 2014;52(6):438-42. Epub 2014/08/19.
108. Su L, Feng L, Song Q, Kang H, Zhang X, Liang Z, et al. Diagnostic value of dynamics serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in differentiating sepsis, severity assessment, and prognostic prediction. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:969875. Epub 2013/08/13.
109. Gao Y, Li Y, Yu X, Guo S, Ji X, Sun T, et al. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PloS one*. 2014;9(8):e103761. Epub 2014/08/15.
110. Gao Y, Li L, Li Y, Yu X, Sun T, Lan C. [Change of platelet parameters in septic shock patients]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2014;26(1):28-32. Epub 2014/02/11.
111. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *African health sciences*. 2013;13(2):333-8. Epub 2013/11/16.
112. Wang B, Chen G, Cao Y, Xue J, Li J, Wu Y. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of critical care*. 2015;30(2):271-5. Epub 2014/12/30.
113. Gao M, Zhang L, Liu Y, Yang M, Wang N, Wang K, et al. Use of blood urea nitrogen, creatinine, interleukin-6, granulocyte-macrophage colony stimulating factor in combination to predict the severity and outcome of abdominal sepsis in rats. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2012;61(8):889-97. Epub 2012/05/31.

114. Zhao Y, Li C. [Diagnostic value of a combination of biomarkers in patients with sepsis and severe sepsis in emergency department]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2014;26(3):153-8. Epub 2014/03/07.
115. Girgin G, Sahin TT, Fuchs D, Yuksel O, Kurukahvecioglu O, Sare M, et al. Tryptophan degradation and serum neopterin concentrations in intensive care unit patients. *Toxicology mechanisms and methods*. 2011;21(3):231-5. Epub 2011/01/21.
116. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Critical care medicine*. 2000;28(4):977-83. Epub 2000/05/16.
117. Leon AL, Hoyos NA, Barrera LI, De La Rosa G, Dennis R, Duenas C, et al. Clinical course of sepsis, severe sepsis, and septic shock in a cohort of infected patients from ten Colombian hospitals. *BMC infectious diseases*. 2013;13:345. Epub 2013/07/26.
118. Gomez-Jimenez J, Martin MC, Sauri R, Segura RM, Esteban F, Ruiz JC, et al. Interleukin-10 and the monocyte/macrophage-induced inflammatory response in septic shock. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171(2):472-5. Epub 1995/02/01.
119. Ploder M, Neurauter G, Spittler A, Schroecksadel K, Roth E, Fuchs D. Serum phenylalanine in patients post trauma and with sepsis correlate to neopterin concentrations. *Amino acids*. 2008;35(2):303-7. Epub 2007/12/29.
120. Dhondt JL, Darras A, Mulliez P, Hayte JM, Crinquette J. Unconjugated pteridines in bronchoalveolar lavage as indicators of alveolar macrophage activation. *Chest*. 1989;95(2):348-51. Epub 1989/02/01.
121. Lederer W, Stichlberger M, Hausdorfer J, Fuchs D, Mutz NJ, Wiedermann FJ. Alveolar neopterin, procalcitonin, and IL-6 in relation to serum levels and severity of lung injury in ARDS. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2013;51(9):e213-5. Epub 2013/04/25.
122. Mohamed KH, Mobasher AA, Yousef AR, Salah A, El-Naggar IZ, Ghoneim AH, et al. BAL neopterin : a novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. *Chest*. 2001;119(3):776-80. Epub 2001/03/13.
123. Kushimoto S, Shibata Y, Koido Y, Kawai M, Yokota H, Yamamoto Y. The clinical usefulness of procalcitonin measurement for assessing the severity of bacterial infection in critically ill patients requiring corticosteroid therapy. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*. 2007;74(3):236-40. Epub 2007/07/13.
124. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(2):206-17. Epub 2004/08/13.
125. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2006;34(7):1996-2003. Epub 2006/05/23.
126. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Archives of internal medicine*. 2011;171(15):1322-31. Epub 2011/08/10.
127. Delogu G, Casula MA, Mancini P, Tellan G, Signore L. Serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor for prediction of a shock state in gram-negative sepsis. *Journal of critical care*. 1995;10(2):64-71. Epub 1995/06/01.

128. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2007;59(2):131-6. Epub 2007/07/31.
129. Rainer TH, Chan CP, Leung MF, Leung W, Ip M, Lee N, et al. Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections. *The Journal of infection*. 2009;58(2):123-30. Epub 2008/12/17.
130. Kauss IA, Grion CM, Cardoso LT, Anami EH, Nunes LB, Ferreira GL, et al. The epidemiology of sepsis in a Brazilian teaching hospital. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2010;14(3):264-70. Epub 2010/09/14.
131. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama*. 1995;273(2):117-23. Epub 1995/01/11.
132. Canan BALCI HS, Ercan GÜRSES, Uğur SUNGURTEKİN. APACHE II, APACHE III, SOFA scoring systems, platelet counts and mortality in septic and nonseptic patients. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2005;(1)(11):29-34.
133. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29. Epub 1985/10/01.
134. Ploder M, Kurz K, Spittler A, Neurauter G, Roth E, Fuchs D. Early increase of plasma homocysteine in sepsis patients with poor outcome. *Mol Med*. 2010;16(11-12):498-504. Epub 2010/04/14.
135. Poddar B, Gurjar M, Singh S, Aggarwal A, Singh R, Azim A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2015;19(3):140-6. Epub 2015/03/27.
136. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *Journal of critical care*. 2011;26(3):331 e1-7. Epub 2010/09/28.
137. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2011;6:157-69. Epub 2011/04/07.

8.ÖZET

Bu çalışmanın amacı; sepsis tanısı alan ve almayan hastalarda serum ve BAL sıvısında ölçülen NT değerlerinin tanısal ve prognostik değerini araştırmak ve sepsis tanısında kullanılan CRP ve PCT ile tanısal ve prognostik gücünü karşılaştırmaktır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi göğüs hastalıkları YBÜ'ye yatışlarının 2. ve 8. günlerinde, İMV'de takip edilen ve BAL örneği alınan 18 yaşından büyük 45 hastanın, 74 serum ve BAL örneği ile verileri geriye yönelik incelenmiştir.

Veriler frekans, yüzde, ortalama ve ortanca (en küçük, en büyük) olarak sunulmuştur. Verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Tanı değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi uygulanmıştır. Biyobelirteçlerin Youden indeksi ile belirlenen kesme noktaları için duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD, +LR, -LR hesaplanmıştır.

PCT sepsis tanı değeri en yüksek biyobelirteç olarak bulunmuştur. PCT ile korelasyonunun yanı sıra tanı gücü ve yüksek duyarlılığı nedeni ile serum NT sepsis tanısında kullanılabilir. Sepsis ağırlık göstergesi olarak APACHE-II skoru gibi PCT ve serum NT' de kullanılabilir. CRP, serum NT ve albumin kombinasyonunun, tek başına sahip oldukları sepsis tanı değeri, duyarlılığı ve özgüllüğü artırması nedeniyle birlikte kullanımları uygulanabilir.

VİP hastalarında CPIS skoru ile BAL NT arasında güçlü korelasyon olması nedeniyle VİP tanısında BAL NT kullanılabilir.

BAL NT'nin sepsis tanısındaki duyarlılığı ARDS, KOAH, broşiektazi, sarkoidoz ve intersisyel akciğer hastalığı gibi hastalıklarda da yükselmesi nedeni ile düşük ancak özgüllüğü yüksektir. Bu, tanı için kullanımını kısıtlamaktadır.

Serum NT'nin mortalite tahmin gücü PCT' den daha yüksek bulunmuştur. Hastaların izlemi sırasında NT değişimi mortalite ve sağ kalım süreleri için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. NT izleminin prognoz göstergesi olarak kullanabileceğini düşündürmektedir.

8. SUMMARY

The aim of this study was to investigate the diagnostic and prognostic value of Neopterin measured in serum and bronchoalveolar lavage (BAL) in sepsis. Also, we aimed to compare the diagnostic and prognostic value of CRP and PCT.

The records of 45 patients older than 18-years, who had been followed with IMV at Gazi University Medical School Hospital Chest Diseases Intensive Care Unit (ICU), were collected. BAL and serum samples were taken from patients at 2nd and 8th day of ICU stay. The data and, 74 BAL and serum sample results were evaluated retrospectively.

Data was presented as frequency, percentage, mean and median (min, max). Chi-square, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used. ROC curve was used to determine the diagnostic values. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, positive and negative likelihood ratios were calculated for biomarkers' cut-off values which are found with Youden's index.

PCT was found to be having the highest diagnostic value as a biomarker. Besides having a correlation with PCT, serum NT level can be used in sepsis diagnosis because of its diagnostic value and high sensitivity. PCT and serum NT levels can be used as marker of sepsis severity like APACHE II score. Since the combination increases the diagnostic value, sensitivity and specificity, CRP,

serum NT and albumin can be used together in diagnosis of sepsis, rather than single-handed use of these biomarkers.

BAL NT level can be used in diagnosis of ventilator associated pneumonia, because BAL NT has a strong correlation with CPIS in VAP patients.

The BAL NT has low sensitivity and high specificity in sepsis diagnosis because BAL NT can increase in ARDS, bronchiectasis, COPD, sarcoidosis and interstitial lung disease, also. This situation restricts the use in diagnosis.

Mortality prediction value of serum NT was found to be higher than PCT. The change in NT level among follow-up was found to be an independent risk factor for mortality and survival. This result induces the idea of using NT follow-up as a prognostic marker.